

# UČESTALOST SIDEROPENIJE I SIDEROPENIČNE ANEMIJE U BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH ZBOG ZATAJENJA SRCA

---

**Krolo, Nikola**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:215794>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Nikola Krolo

UČESTALOST SIDEROPENIJE I SIDEROPENIČNE ANEMIJE U BOLESNIKA  
HOSPITALIZIRANIH ZBOG ZATAJIVANJA SRCA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Nikola Krolo

UČESTALOST SIDEROPENIJE I SIDEROPENIČNE ANEMIJE U BOLESNIKA  
HOSPITALIZIRANIH ZBOG ZATAJIVANJA SRCA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: Doc.dr.sc. Teodora Zaninović Jurjević, dr.med.

Komentor rada: Prof. dr. sc. Štefica Dvornik, dipl. ing.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Alen Ružić, dr. med.

2. Doc. dr. sc. Duška Petranović, dr. med.

3. Izv. prof. dr. sc. Gordana Blagojević Zagorac, dr. med.

Rad sadrži 38 stranica, 1 sliku, 5 tablica i 29 literaturnih navoda.

## Zahvala

*Zahvaljujem se dragoj mentorici doc. dr. sc. Teodori Zaninović Jurjević te komentorici prof. dr. sc. Štefci Dvornik na utrošenome vremenu, strpljenju i pomoći pri izradi moga diplomskoga rada.*

*Također se zahvaljujem dragim prijateljima koji su mi nesebično pomogli u prikupljanju i statističkoj obradi podataka za izradu rada. Uljepšali ste mi studiranje.*

*Na kraju se zahvaljujem svojoj obitelji koji su mi uvijek bili oslonac i podrška za vrijeme školovanja. Hvala vam što ste vjerovali u mene!*

# Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Zatajivanje srca.....	1
1.1.1. Definicija.....	1
1.1.2. Epidemiologija.....	1
1.1.3. Etiologija .....	2
1.1.4. Klinička slika.....	3
1.1.5. Dijagnostika.....	4
1.1.6. Klasifikacija.....	7
1.1.7. Terapijski postupci.....	7
1.2. Sideropenija i sideropenična anemija .....	11
1.2.1. Definicija.....	11
1.2.2. Uzročno – posljedična povezanost sa ZS.....	12
1.2.3. Dijagnostika i liječenje.....	13
2. Ciljevi rada .....	15
2.1. Opći cilj .....	15
2.2. Specifični ciljevi.....	15
3. Ispitanici, materijali i postupci .....	16
4. Rezultati.....	18
5. Rasprava .....	28
6. Zaključci.....	31
7. Sažetak.....	32

8. Summary.....	33
9. Literatura .....	34
10. Životopis.....	38

## **Popis skraćenica i akronima**

ACC/AHA (American Collage of Cardiology i American Heart Association)

ACE-I (inhibitori angiotenzinske konvertaze)

AH (arterijska hipertenzija)

ARB (angiotenzin II receptor blokator)

ARNI (angiotenzin receptor neprilizin inhibitor)

CaCB (blokator kalcijevih kanala)

CKD – EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula)

CRT (srčana resinkronizacijska terapija)

CVI (cerebrovaskularni inzult)

DCM (dilatativna kardiomiopatija)

EF (istisna frakcija)

eGFR (procijenjena brzina glomerularne filtracije)

EKG (elektrokardiogram)

EPO (eritropoetin)

FA (fibrilacija atrijska)

FCM (željezova karboksimaltoza)

HFmrEF (zatajivanje srca sa srednjim rasponom ejeckijske frakcije)

HFpEF (zatajivanje srca s očuvanom ejeckijskom frakcijom)

HFrEF (zatajivanje srca sa reduciranom ejeckijskom frakcijom)



HIF – 1 (hipoksijom inducirani faktor – 1)

Hs-TnT (visokoosjetljivi troponin T)

IBIS (integrirani bolnički informacijski sustav)

IBS (ishemijska bolest srca)

ICD (implantabilni kardioverter defibrilator)

IL – 6 (interleukin 6)

KBB (kronična bubrežna bolest)

KOPB (kronična opstruktivna plućna bolest)

KT (krvni tlak)

LVEF (istisna frakcija lijeve klijetke)

MCH (prosječni stanični hemoglobin)

MCV (prosječni stanični volumen)

MRA (antagonisti mineralokortikoidnih receptora)

NT-proBNP (N-terminalni moždani natriuretski propeptid)

NYHA (New York Heart Association)

PE (plućna embolija)

RAAS (renin-angiotenzin-aldosteron sustav)

SZO (Svjetska zdravstvena organizacija)

TIBC (ukupni kapacitet vezivanja željeza)

TNF –  $\alpha$  (faktor tumorske nekroze – alfa)

TSAT (saturacija transferina)

UIBC (nezasićeni kapacitet vezivanja željeza)

ZS (zatajivanje srca)

# 1. Uvod

## 1.1. Zatajivanje srca

### 1.1.1. Definicija

Zatajivanje srca (ZS) složeni je klinički sindrom koji nastaje kao rezultat, privremene ili trajne, disfunkcije miokarda uslijed koje dolazi do neadekvatne perfuzije tkiva i organa arterijskom (oksigeniranom) krvlju. Hipoperfuzija periferije dovodi do metaboličkoga poremećaja organizma te posljedične aktivacije brojnih srčanih i izvansrčanih kompenzacijskih mehanizama s ciljem održanja srčanoga minutnoga volumena. Iako je srce funkcionalno jedinstven organ, zbog didaktičkih razloga se često dijeli na desnu i lijevu polovicu pa je klinički opravdano govoriti o zatajivanju desne i/ili lijeve strane srca (1, 2). Obzirom na brzinu nastanka poremećaja, ZS može biti akutno ili kronično. Akutno zatajivanje može nastati *de novo* (prva manifestacija ZS) ili kao akutizacija kroničnoga ZS (2, 3). S druge strane, kronično ZS je trajni poremećaj progresivnoga tijeka i kao takvo učestalije u kliničkoj praksi (4). Uzimajući u obzir ejectionsku frakciju (EF) kao indikator funkcije lijeve klijetke, bolesnike sa ZS dijelimo u 3 grupe: bolesnici sa reduciranom (<40%) (HF<sub>r</sub>EF), bolesnici sa srednjim rasponom (40 – 50%) (HF<sub>mr</sub>EF) i bolesnici sa očuvanom (>50%) ejectionskom frakcijom (HF<sub>p</sub>EF) (2).

### 1.1.2. Epidemiologija

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), kardiovaskularna oboljenja, unutar kojih je i ZS kao samostalan entitet, glavni su uzrok smrtnosti u svijetu. Otprilike 1-2% populacije u razvijenim zemljama boluje od ZS. Promatrajući na globalnoj razini, ZS veliki je javnozdravstveni problem sa trenutnom prevalencijom većom od 37,7 milijuna ljudi (5). Zahvaljujući izvanrednom napretku medicine, tijekom proteklih nekoliko desetljeća, predviđa se daljni porast prevalencije u razvijenim zemljama svijeta. Porast prevalencije pripisuje se i globalnom produženju životnoga vijeka, kao i ranijem, uspješnijem liječenju najčešće etiologije ZS-a (ishemijska bolest srca). Razmatrajući incidenciju ZS, na razini svjetske populacije,

postoji značajna razlika među razvijenim i nerazvijenim zemljama (2, 6). Ako se promatra europska populacija, prevalencija ZS iznosi 2%, a u osoba starijih od 65 godina doseže i 10%. Rizik oboljevanja raste proporcionalno sa dobi te za 40-godišnju osobu iznosi 1:5. U slučaju da 40-godišnja osoba oboli, rizik da će umrijeti od ZS unutar godinu dana od postavljanja dijagnoze iznosi 1:3 (1). Nadalje, prevalencija bolesnika koji pripadaju HFpEF grupi progresivno raste usporedno s HFrEF grupom. Takvi trendovi porasta mogli bi se objasniti različitim epidemiološkim profilom dviju grupa; bolesnici grupe HFpEF češće su starije životne dobi, veće tjelesne mase i ženskoga spola sa prisutnom fibrilacijom atriya i/ili hipertenzijom. S druge strane, bolesnici HFrEF grupe češće imaju podležeću ishemijsku bolest srca kao faktor rizika za iznenadnu srčanu smrt (2). Za sada, jedini način smanjenja pobola od ZS se zasniva na adekvatnome liječenju rizičnih stanja (npr. hipertenzija, pretilost, šećerna bolest) i izbjegavanju rizičnih čimbenika (npr. pušenje) (2, 7). Zbog prethodno navedenih činjenica, uzevši u obzir individualne i spolne razlike, opravdano je govoriti o brzorastućem problemu koji će do 2030. godine biti vodeći uzrok smrtnosti od kardiovaskularnih oboljenja.

### ***1.1.3. Etiologija***

Etiologija ZS multifaktorijalne je prirode. Iako su brojne bolesti i rizični čimbenici definirani kao moguće dijagnoze za nastanak ZS, 20 - 30% uzroka nikada nije razjašnjeno tj. nepoznate je etiologije (idiopatski oblik ZS) (8). Naime, sva stanja koja uzrokuju strukturno i funkcionalno remodeliranje miokarda predisponiraju nastanak ZS (7). *Ishemijska bolest srca (IBS)* najčešći je razlog gdje, zbog akutne ili kronične ishemije, dolazi do odumiranja miocita i stvaranja ožiljka što rezultira oslabljenim odgovorom lijevog ventrikula (HFrEF) (8). 70% bolesnika sa ZS ima prethodno dijagnosticiranu ishemijsku bolest srca. *Arterijska hipertenzija (AH)* drugi je po učestalosti etiološki čimbenik (1). Povišena sistemna vaskularna rezistencija te aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS) glavni su uzroci zbog kojih srce hipertrofira kako bi održalo udarni volumen. U konačnici, nekorigirana AH dovodi do apoptoze i fibroze koja

progredira do ZS (9). Treći važan uzročni čimbenik ZS pripada *dilatativnoj kardiomiopatiji* (DCM) kao primarnoj, neishemijskoj bolesti miokarda. U 30 – 50% slučajeva DCM postoji nasljedna varijanta sekvence u nekoliko gena koji kodiraju proteine citoskeleta sarkomere (6, 10). Miokarditisi, autoimune reakcije, toksična oštećenja lijekovima/kemoterapeutičima ostali su, manje učestali, uzroci DCM i posljedičnog ZS (10). S druge strane, *kronična opstruktivna plućna bolest* (KOPB) te masivna *plućna embolija* (PE) najčešći su uzroci desnostranog ZS. Povišenjem otpora u plućnoj cirkulaciji te retrogradnim zastojem krvi, KOPB uzrokuje kompezatornu hipertrofiju desne klijetke i razvoj plućnoga srca (lat. Cor pulmonale) (11). Opstrukcija glavnog ogranka plućne arterije tj. PE rezultirati će akutnim popuštanjem desnoga srca zbog mehaničke blokade plućne vaskulature (6). Na kraju, kao uzrok ZS, vrijedno je spomenuti potencijalne pogodovne čimbenike kod već postojećeg oštećenja miokarda npr. sepsa, povećani unos soli i nepridržavanje propisane terapije (1).

#### **1.1.4. Klinička slika**

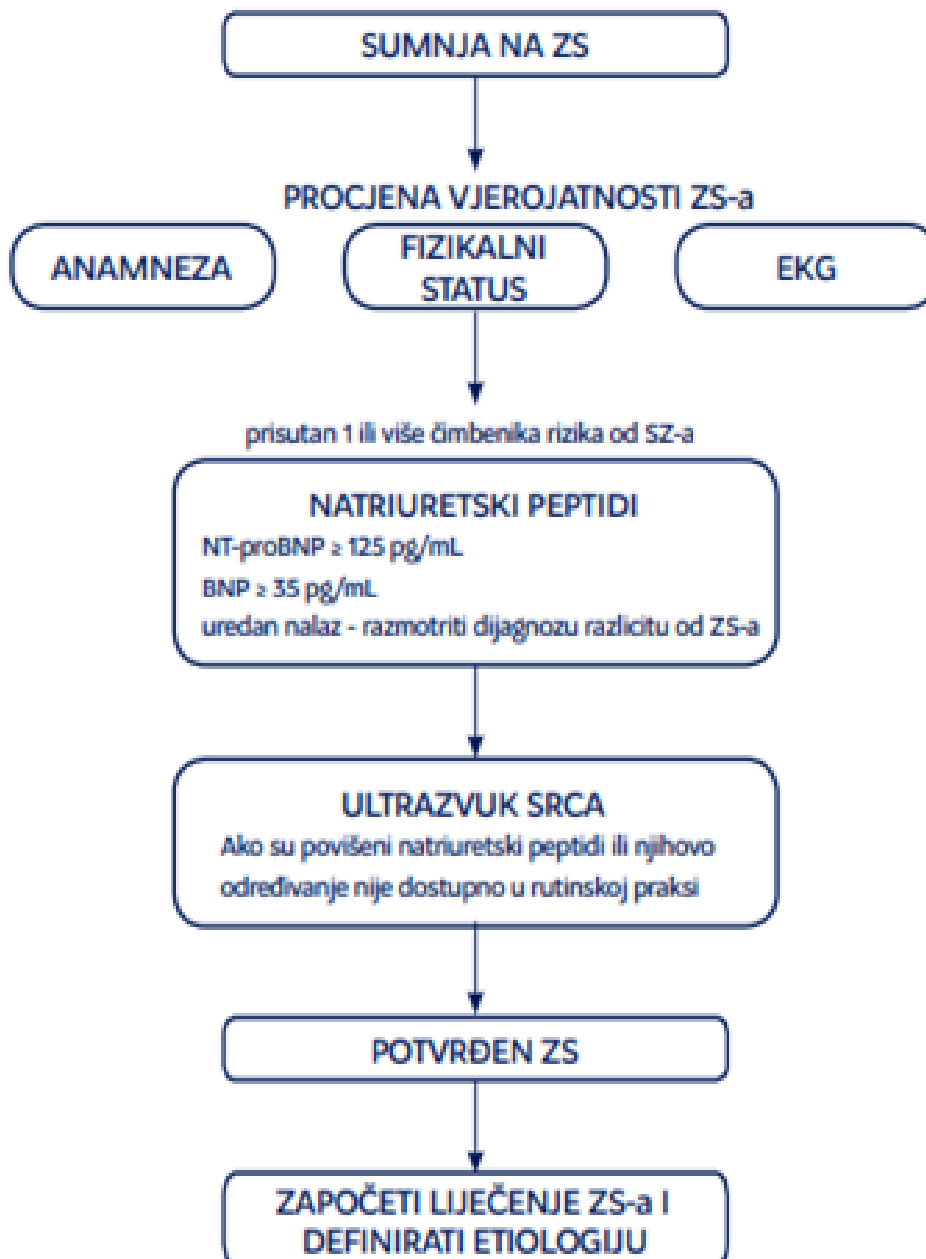
Sindrom definiramo kao skup simptoma i znakova koji koegzistiraju te su redovito uzročno povezani u određenome stanju ili bolesti (12). Budući da je ZS definirano kao sindrom, postoji mnogo simptoma i znakova koji su više ili manje specifični i značajni u postavljanju dijagnoze (2). *Dispneja* ili otežano disanje subjektivni je osjećaj nedostatka zraka i jedan od najučestalijih simptoma srčane slabosti. Osim subjektivne, postoji i objektivna komponenta otežanoga disanja (npr. „vlažni“ hropci zbog plućne kongestije) koja mu daje značenje vodećega simptoma u svakodnevnoj praksi (12). U početku, dispneja je prisutna samo u većem tjelesnom naporu, a kasnije se javlja i pri minimalnim, svakodnevnim aktivnostima. *Ortopneja*, inačica dispneje, označava otežano disanje u ležećem položaju. Nastaje zbog povećanog venskog priljeva na račun krvi iz donjih ekstremiteta, što može dovesti do trenutačne transudacije tekućine u plućni intersticij i alveolarne prostore tj. kliničke slike plućnoga edema (1, 2, 6). Najteži oblik ortopneje, *paroksizmalna noćna dispneja* vrlo je specifična za ZS; očituje se napadajem zaduhe

koja bolesnika budi iz sna te ga čini uplašenim i nemirnim (2, 12). *Palpitacije* su odraz poremećaja srčanoga ritma koji bolesnici opisuju kao „preskakanje“ srca. Budući da se mogu javljati i u zdravih osoba, manje su specifičan, ali često popratni simptom ZS. Najčešći uzrok desnostranog ZS jest zatajivanje lijevoga srca. Svi simptomi i znakovi zatajivanja desnoga srca, posljedica su zastoynih promjena i povišenog tlaka u desnome atriju. Povišeni tlak u desnome atriju dovodi do povećanja sustavnog venskog tlaka te retrogradnog zastoja venske krvi, što se manifestira sustavnim edemima (7). *Periferni edemi* javljaju se prvo oko gležnjeva i na dorzumu stopala, a onda se postupno šire ascendentno na potkoljenice, a nerijetko i genitalnu regiju (12). Zbog zastoynih promjena jetrenih vena dolazi do povećanja jetre tj. *kongestivne hepatomegalije*, koja se očituje neugodnom boli ispod desnog rebrenog luka. Dugotrajna kongestivna hepatomegalija dovodi do zastoynog jetrenog oštećenja tzv. kardijalne ciroze koja sinergistički s desnostranim ZS propagira pojavu generaliziranog edema – *anasarke* (1, 6).

#### ***1.1.5. Dijagnostika***

Kvalitetna anamneza i fizikalni status predstavljaju prvi korak dijagnosticiranja ZS. Prethodno poznata IBS, AH te više tipični simptomi i znakovi sa velikom vjerojatnošću ukazuju na postojanje srčane slabosti i prije nego se poduzmu ostale pretrage pri kliničkoj obradi. Prisutnost hepatojugularnoga refluksa i distendiranih vratnih vena, lateralnoga pomaka iktusa uz S3 galop samo su neki od specifičnih znakova ZS. Jači pritisak na desni hipohondrij koje izaziva dodatno širenje jugularnih vratnih vena zovemo hepatojugularnim refluksom (12). Osim refluksnoga proširenja izazvanog pritiskom, moguće je i spontano širenje zbog povećanog centralnog venskog tlaka (7). Fizikalnim pregledom pluća, u slučaju izljeva, perkutorno se dokazuje muklina sa laterouzlaznom granicom, a auskultatorno inspiratoni vlažni hropci zbog plućne kongestije (1). Detaljnu anamnezu i fizikalni pregled, u inicijalnoj dijagnostici, slijedi elektrokardiogram (EKG). EKG može dati sliku hipertrofije lijeve klijetke, prisutnost atrioventrikularnoga bloka ili patološkog Q-zupca. Navedeni EKG zapisi mogu voditi ka

razotkrivanju moguće etiologije ZS. Važno je napomenuti, kako „uredan“ EKG zapis ima veliku negativnu prediktivnu vrijednost u akutizaciji ZS te je tada potrebno uzeti u obzir druge diferencijalne dijagnoze (1, 2). Ukoliko se na temelju anamneze, fizikalnoga pregleda i EKG-a dokaže prisutnost jednoga ili više pokazatelja srčane disfunkcije, potrebno je procijeniti vjerojatnost ZS određivanjem vrijednosti natriuretskih peptida u serumu. NT-proBNP glavni je humoralni pokazatelj srčane disfunkcije obzirom da ima vrlo visoku specifičnost i osjetljivost. Njegova razina proporcionalna je težini trenutačne kliničke slike, stoga je odlična za isključivanje kardijalne dispneje kao i za moguće longitudinalno praćenje prethodno dijagnosticiranih (2, 12). Laboratorijske vrijednosti NT-proBNP-a  $\geq 125$  pg/ml u neakutnoj prezentaciji ili  $\geq 300$  pg/ml u akutizaciji indiciraju ehokardiografsku obradu bolesnika. Direktno upućivanje na ehokardiografiju dolazi u obzir samo ako navedeni laboratorijski parametri nisu rutinski dostupni. Ehokardiografija predstavlja „zlatni standard“ u procjeni opsega oštećenja i debljine miokarda, stanja valvularnog aparata i ostalih srčanih struktura. Osim morfološke analize, eho-doplerska metoda pruža uvid u stanje hemodinamike, kao što su transvalvularne brzine protoka, EF lijeve i desne klijetke (2). Upravo ehokardiografski zabilježen poremećaj strukture i funkcije srca potvrđuje dijagnozu ZS. S druge strane, uredan ehokardiografski nalaz isključuje ZS pa je potrebno razmotriti drugi, nekardijalni uzrok simptoma u promatranog bolesnika (13). Nakon potvrđene dijagnoze, zadaća kliničara je definirati uzrok i razmotriti mogućnost etiološkoga liječenja. Daljnja dijagnostička obrada, koja uključuje različite slikovne metode, procijenit će moguće komorbiditete koji mogu utjecati na klinički status, terapiju i ishod. Radiogram srca i pluća koji je tradicionalno bio prva dijagnostička metoda pri sumnji na ZS, danas se koristi u dijagnostici akutne srčane dekompenzacije (2, 13).



Slika 1. Postupnik za dijagnostiku ZS (13); ZS – zatajivanje srca; NT-proBNP – N-terminalni moždani natriuretski propeptid; BNP – moždani natriuretski peptid



### ***1.1.6. Klasifikacija***

Za potrebe svrstavanja, pravodobnoga liječenja, praćenja te točnoga prognoziranja, u praksi se danas koriste dvije klasifikacije; NYHA (New York Heart Association) i ACC/AHA (American Collage of Cardiology i American Heart Association) klasifikacija. NYHA klasifikacija, po nastanku je starija te svrstava bolesnike prema ozbiljnosti simptoma i funkcionalnoj sposobnosti bolesnika. S druge strane, ACC/AHA klasifikacija se temelji na progresivnoj prirodi patološkog procesa i boljoj prognostičkoj stratifikaciji (1). Obje klasifikacije imaju 4 razreda koji se različito gradiraju; NYHA numerički 1-4 i ACC/AHA alfabetom A-D. Temeljna razlika leži u činjenici da bolesnici iz viših NYHA razreda mogu, po regresiji simptoma, prijeći u niži razred, dok bolesnici razreda D ACC/AHA klasifikacije se nikada ne mogu vratiti u prethodni C razred. Svaki razred na temelju karakterističnih simptoma i znakova ima određeni terapijski protokol. Bolesnici u stadiju A, visokorizični su za ZS, ali asimptomatski, što bi odgovaralo tzv. stupnju NYHA I. Njihov godišnji mortalitet iznosi 2-5%, a hospitalizacije su rijetke. Stadij B označava blaže strukturno oštećenje, bez simptoma ZS i odgovara stupnju NYHA II. Godišnja smrtnost iznosi 5-15%. Stadij C označava uznapredovalo ZS i odgovara stupnjevima NYHA III/IV uz učestalije hospitalizacije. Stadij D podrazumijeva teško ZS uz postojanje refrakternih simptoma koji odgovaraju NYHA IV. Godišnja smrtnost veća je od 25%, a hospitalizacije su učestale (>2 godišnje) i dugotrajne (1, 8).

### ***1.1.7. Terapijski postupci***

#### ***1.1.7.1. Liječenje zatajivanja srca***

Unatoč neprijepornom napretku medicine, farmakološke terapije te brojnih novih tehnoloških i kirurških metoda, liječenje ZS predstavlja svojevrsno umijeće i veliki izazov. Rano prepoznavanje rizičnih stanja, uklanjanje rizičnih čimbenika, liječenje podležećih bolesti samo su neki od sveobuhvatnih modaliteta koji imaju za cilj prevenirati i/ili usporiti progresiju bolesti. Iako je farmakološka terapija „zlatni standard“ u liječenju ZS, ne smije se previdjeti

važnost općih mjera koje katkad mogu biti od presudnog značenja za bolesnikovo stanje (1, 8). Naime, u težim slučajevima ZS homeostaza vode i soli krhka je, tako da i manje prekoračenje dnevnoga unosa soli može drastično narušiti hemodinamiku i dovesti do komplikacija. Tjelesnu aktivnost treba redovito provoditi u mjeri koja je primjerena stadiju ZS. Ukoliko bolesnik otežano diše pri minimalnom tjelesnome naporu ili u mirovanju (NYHA IV), tjelesna aktivnost je kontraindicirana. Svaki bolesnik sa ZS trebao bi smanjiti konzumaciju alkohola i prestati pušiti (14).

Farmakološko liječenje ZS počiva na načelima medicine osnovane na dokazima (eng. Evidence based medicine). Lijekovi se prema učinku dijele u dvije osnovne skupine: lijekovi koji utječu na remodelaciju miokarda i simptomatski lijekovi. Prva skupina lijekova utječe na neurohormonalni aspekt ZS i zaustavlja začarani krug (lat. Circulus vitiosus), a zasniva se na terapiji inhibitora angiotenzinske konvertaze (ACE-I),  $\beta$ -blokatora i antagonista mineralokortikoidnih receptora (MRA) (2). Riječ je o lijekovima koji dovode do kliničkog poboljšanja te smanjuju ukupnu smrtnost. Druga skupina lijekova ima za cilj olakšati bolesnikove simptome. Diuretici su nezaobilazan dio u liječenju sustavnih edema i uspostavljanja euvolemije. U kliničkoj praksi se obično koriste diuretici Henleove petlje (furosemid) i tiazidski diuretici (hidroklorotiazid). Ovisno o indikaciji, primjenjuju se i mehaničke crpke, srčana resinkronizacijska terapija (CRT) te implantabilni kardioverter defibrilator (ICD) (2). Lijekovi koji jačaju kontraktilnu sposobnost miokarda tzv. inotropi (digoksin), primjenjuju se samo u iznimnim situacijama.

#### *1.1.7.2. Liječenje HFrEF bolesnika*

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva, ACE-I su prihvaćeni kao prvi lijek trajne terapije HFrEF bolesnika. Radi se o lijekovima koji inhibiraju pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II, inače vrlo potentnoga vazokonstriktora. Postupno se uvode u terapiju, od malih doza do najviše podnošljive doze, tj. ciljne doze za odgovarajući stadij bolesti. Pojava

angioedema zahtjeva trenutani prekid terapije, dok je suhi kašalj indikacija za primjenu angiotenzin II receptor blokatora (ARB) (2).

$\beta$ -blokatori su indicirani u svih HFrEF bolesnika ukoliko nema kontraindikacija. Riječ je o lijekovima koji obuzdavaju funkciju simpatikusa, smanjuju potrošnju kisika u miokardu i produžuju trajanje dijastole. U kroničnu terapiju se uvode obično nakon ili istovremeno sa ACE-I. Posebno su korisni kod HFrEF bolesnika sa fibrilacijom atrijske (FA) i u postinfarktne bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke (1, 2).

MRA (spironolakton, eplerenon) priječe vezivanje aldosterona na mineralokortikoidne receptore. Izostanak utjecaja aldosterona dovodi do natrijureze uz retenciju kalija, posljedičnog pada krvnog tlaka i olakšanog izbacivanja krvi u sistemni optok (7). Aktualne smjernice indiciraju primjenu MRA u svih simptomatskih HFrEF bolesnika sa EF < 35%, uz redovito kontroliranje bubrežnih parametara i vrijednosti kalija (2).

Diuretici su predstavnici simptomatskih lijekova u ZS. Kod HFrEF bolesnika sa sustavnom kongestijom lijek izbora je diuretik Henleove petlje – furosemid. Per oralna primjena dovodi do izmokravanja viška tekućine i povlačenja simptoma. U slučaju rezistentnih sustavnih edema nerijetko se prelazi na „dvojni“ diuretsku terapiju kombinacijom diuretika Henleove petlje i tiazidskoga diuretika (1).

Ostali lijekovi koji se koriste u kliničkoj praksi su digoksin i ivabradin. Od 2016. godine kombinacija sakubitriila i valsartana je indicirana u HFrEF bolesnika (2). Sakubitril u kombinaciji sa valsartanom (ARB) čini novu skupinu lijekova angiotenzin receptor neprilizin inhibitore (ARNI), koji sprječavaju razgradnju natriuretskih peptida i potenciraju vazodilataciju. Primjena ARNI-a i ACE-I je kontraindicirana. Ivabradin usporava frekvenciju srca direktnim djelovanjem na „funny“ kanale sinuatrijskoga čvora (2). Odobren je u HFrEF bolesnika sa sinus ritmom, frekvencijom srca u mirovanju > 75 i EF < 35% (15). Zadnja linija

liječenja krajnjeg stadija ZS je mehanička potpora krvotoku koja može služiti kao put do oporavka („bridge to recovery“), put do transplantacije („bridge to transplantation“) ili konačna terapija („destination therapy“) (1, 2, 8). Zaključno, okosnicu terapije HF<sub>r</sub>EF bolesnika čini trojna kombinacija ACE-I,  $\beta$ -blokatora i MRA. Budući da većina takvih bolesnika ima pridružene komorbiditete potrebno je voditi računa o interakciji lijekova te liječenje mora biti pod pomnim specijalističkim nadzorom.

#### *1.1.7.3. Liječenje HF<sub>p</sub>EF bolesnika*

Liječenje HF<sub>p</sub>EF bolesnika, za razliku od HF<sub>r</sub>EF, ostaje kontroverzno. Ne postoji ni jedan terapijski pristup koji pokazuje značajnu redukciju mortaliteta i morbiditeta (2). Obzirom da se radi o starijoj populaciji koja ima brojne pridružene komorbiditete, temeljni terapijski pristup je poboljšanje kvalitete života te simptomatsko liječenje, a često se ističe potreba i personaliziranoga liječenja. Budući da HF<sub>p</sub>EF bolesnike obilježava uredna EF i dimenzije lijeve klijetke, nije iznenađujuće da su lijekovi poput ACE-I i  $\beta$ -blokatora manje učinkoviti. Međutim, u kliničkoj praksi, kod bolesnika sa trajnom FA, negativna kronotropna terapija  $\beta$ -blokatorima (npr. nebivolol) ipak je indicirana. Nadalje, kao alternativni način, kontrola ritma se može postići primjenom ne-dihidropiridinskih blokatora kalcijevih kanala (CaCB) (16). Primjena MRA nije pokazala značajno smanjenje u ukupnoj smrtnosti HF<sub>p</sub>EF bolesnika, kao ni u poboljšanju kvalitete života. S druge strane, uporaba eplererona je dovela do smanjenja vrijednosti NT-proBNP-a uz poboljšanje dijastoličke funkcije lijeve klijetke. Budući da su brojne randomizirane kontrolne studije još u procesu, terapiju „budućnosti“ za sada predstavljaju sljedeća tri načela; liječenje precipitirajućih stanja (npr. AH i FA), kontrola simptoma uporabom diuretika te izbjegavanje terapija za koje se pokazalo da nisu korisne, osim ako ne postoji druga uvjerljiva indikacija (8, 16).

## **1.2. Sideropenija i sideropenična anemija**

### **1.2.1. Definicija**

Osim etioloških bolesti, postoje brojna sporedna oboljenja koja se moraju liječiti jer mogu pogoršati kliničku prezentaciju ZS. Valvularna bolest srca, kronična bubrežna bolest, šećerna bolest, hiperlipidemija i pretilost neki su od najčešćih komorbiditeta u ZS (2). Upravo su ta stanja nekada razlozi za rehospitalizaciju HFrEF i HFpEF bolesnika, stoga zahtijevaju detalju evaluaciju i adekvatno liječenje. Nedostatak željeza ili sideropenija prisutna je u gotovo trećine svjetske populacije, pa tako i u bolesnika sa ZS (17). Iako se često spominje uz anemiju zbog nedostatka željeza tj. sideropeničnu anemiju, postoje određene razlike između ta dva pojma. Sideropenija označava smanjenu količinu serumskog željeza i njegove rezerve u jetrenom i retikuloendotelnome tkivu. Zbog nedovoljnog unosa željeza prehranom ili povećanog gubitka (malapsorpcija), dolazi do deficita plazmatskoga željeza pa organizam iskorištava feritinske rezerve (17). Prelatentni stadij manjka željeza obilježava manjak feritinskih rezervi uz normalnu razinu serumskoga željeza. Drugi, latentni stadij tj. hipoferemija, očituje se smanjenjem zasićenja transferina i koncentracije željeza u plazmi, dok je koncentracija hemoglobina još uredna. Treći, klinički stadij, dovodi do pada koncentracije hemoglobina i razvoja prave sideropenične anemije (1, 7). U zadnjem desetljeću mnoge su studije prepoznale kliničku važnost sideropenije i sideropenične anemije kao negativnog prognostičkog čimbenika ZS. Naime, anemija je prepoznata kao limitirajući faktor u već ionako narušenoj fizičkoj aktivnosti bolesnika. U sindromu ZS pojavljuje se obično usporedno sa aktivacijom simpatikusa, hipertrofijom lijeve klijetke te drugim više i manje tipičnim simptomima (17). Željezo je neophodno za normalno funkcioniranje svih stanica i organizma u cijelosti. Na staničnoj razini, sideropenija sa ili bez anemije uzrokuje mitohondrijalnu disfunkciju, poremećenu funkciju enzima, abnormalan transport proteina što u konačnici rezultira apoptozom stanice (7, 18). Budući da srčani miociti zahtijevaju veliku količinu energije, manjak

željeza i kisika potencirati će negativne patofiziološke mehanizme i propagirati daljnju remodelaciju miokarda. U kliničkom smislu, zbog navedenih molekularnih procesa, bolesnici sa ZS progresivno će slabije tolerirati napor, biti radno nesposobni te imati češće promjene raspoloženja (1, 18).

### ***1.2.2. Uzročno – posljedična povezanost sa ZS***

Uzrok manjka željeza sa ili bez anemije u sindromu ZS do danas nije potpuno utvrđen, međutim kao neki od potencijalnih uzročnih čimbenika navode se pothranjenost, kronična upala, starija životna dob bolesnika te pridružena kronična bubrežna bolest (19). Sljedeći patofiziološki mehanizam može razjasniti negativni utjecaj na srčani rad. Normalno je viskoznost krvi tri puta veća od viskoznosti vode, dok je u sideropeničnoj anemiji viskoznost obično manja. Manja viskoznost dovodi do pada otpora protjecanju krvi kroz periferna tkiva, čime se povećava srčani minutni volumen. Štoviše, hipoksija zbog smanjenog prijenosa kisika uzrokuje perifernu vazodilataciju, pa se još više povećava venski priljev u desno srce i posljedično srčani minutni volumen. Navedeni proces dovodi do povećanja radnoga opterećenja srca, koje je u mirovanju donekle kompenzirano, ali već tijekom rada može dovesti do vrlo jake hipoksije tkiva i akutizacije ZS (18). Patogeneza sideropenične anemije u ZS multifaktorijalne je prirode. Cirkulirajući hormon - Eritropoetin (EPO), glavni je čimbenik koji potiče stvaranje eritrocita u odgovoru na hipoksiju (1). Hipoksija bubrežnoga tkiva dovodi do oslobađanja hipoksijom inducirana faktora 1 (HIF-1) koji potiče transkripciju gena za EPO. Smatra se da navedeni mehanizam kompenzira bubrežnu hipoperfuziju, ali ne ispravlja sideropeničnu anemiju u ZS (18). Primjena darbepoetina alfa (EPO - stimulirajuće tvari) u ZS pokazala se neučinkovitom u smanjenju ukupnog mortaliteta HFrEF bolesnika sa sideropeničnom anemijom. Štoviše, primjena navedene tvari povećala je mogućnost tromboembolijskih incidenata i zato se ne preporuča (2). Osim nedovoljne kompenzacije EPO-a, ulogu u razvoju sideropenične anemije HFrEF bolesnika ima aktivacija sistemskoga upalnoga odgovora zbog kardijalne kaheksije (12,

20). Faktor tumorske nekroze – alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6) i drugi proupalni citokini povišeni su u ZS pa inhibitorno djeluju na eritrocitopoezu koštane srži kao i sintezu EPO-a. Smanjenje produkcije eritrocita rijetka je posljedica ACE-I, koji su prva sastavnica trajne terapije HFrEF bolesnika. Uplitanjem u patofiziološki mehanizam i blokadom pretvorbe angiotenzina I u angiotenzin II izostaje nepoželjna vazokonstrikcija ali i poželjna produkcija eritrocitnih prekursora (19).

### ***1.2.3. Dijagnostika i liječenje***

Prisutnost sideropenične anemije u ZS zahtjeva detaljnu obradu bolesnika. Snižene vrijednosti prosječnoga staničnoga volumena (MCV) i prosječnoga staničnoga hemoglobina (MCH) obično je dokazuju (1). Iako većina HFrEF bolesnika ne pokazuje specifičnu uzrok anemije, za etiologijom treba uvijek aktivno tragati te ako je reverzibilna uzročno liječiti. Budući da je feritin jedan od reaktanata akutne faze upale, apsolutni ili funkcionalni deficit željeza teško je definirati. ZS dovodi do sistemnoga upalnoga odgovora pa povišene vrijednosti feritina mogu otežati interpretaciju i postojanje sideropenične anemije. Prema važećim smjernicama postoje dvije kategorije sideropenije sa ili bez anemije: apsolutna i funkcionalna (2). Apsolutni deficit željeza definiran je vrijednostima serumskoga feritina  $< 100 \mu\text{g/L}$  i većinski je odraz neadekvatne apsorpcije preko sluznice duodenuma (2, 7). S druge strane, funkcionalni deficit željeza definiran je serumskim feritinom  $100 - 299 \mu\text{g/L}$  i saturacijom transferina  $< 20\%$ , a nastaje zbog nemogućnosti pravilnoga iskorištavanja željeznih rezervi (21). Iskorištavanje i dostupnost željeznih rezervi uvjetuje molekula – Heparin. Navedena molekula proizvod je hepatocita, gdje se u stanju kronične upale pojačano luči te preko feroportina (transmembranskoga prijenosnika željeza) dovodi do retencije željeza u makrofagima i jetri. Za posljedicu se povećava koncentracija ukupnoga (TIBC) i nezasićenoga (UIBC) transferina u plazmi, a snižava razina plazmatskoga željeza (21). Iz navedenoga se može zaključiti da sideropenija sa ili bez anemije komplicira prirodni tijek ZS. Nekadašnja primjena oralnih

nadomjesnih preparata željeza danas je dotrajala i neučinkovita. Analizi i stimulatori EPO-a se također nisu pokazali značajnima. Upravo se parenteralna primjena željezove karboksimaltoze (FCM) pokazala revolucionarnom u liječenju manjka željeza sa ili bez anemije HFrEF bolesnika. Intravenski injicirana ubrzava obnovu serumskoga željeza, saturaciju transferina te ispravlja hemoglobinemiju uz popunjavanje feritinskih rezervi (22). Budući da dokazano smanjuje učestalost hospitalizacija, povoljno utječe na simptome i kvalitetu života, FCM zlatni je standard u liječenju sideropenije i sideropenične anemije u ZS (2, 22).



## **2. Ciljevi rada**

### **2.1. Opći cilj**

Opći cilj istraživanja bio je odrediti prevalenciju sideropenije i sideropenične anemije u bolesnika hospitaliziranih zbog zatajivanja srca na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Rijeka u vremenskome periodu od 1. rujna 2019. do 1. prosinca 2019. godine.

### **2.2. Specifični ciljevi**

Specifični ciljevi istraživanja bili su:

- utvrditi zastupljenost apsolutnog i funkcionalnog nedostatka željeza među bolesnicima hospitaliziranim zbog ZS
- analizirati epidemiološke parametre, po prijemu NYHA razred, pridružene komorbiditete, elektrokardiografske parametre i LVEF u bolesnika sa i bez sideropenije
- analizirati laboratorijske karakteristike, terapiju te ishod bolesnika sa i bez sideropenije

### **3. Ispitanici, materijali i postupci**

Za potrebe ovoga rada analizirali smo povijest bolesti 150 bolesnika hospitaliziranih na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkoga bolničkog centra Rijeka u vremenskome periodu od 1. rujna 2019. do 1. prosinca 2019. godine. Radi se o retrospektivnoj, unicentričnoj studiji koja je odobrena od strane Etičke komisije bolnice te je u skladu s Helsinškom deklaracijom.

Svi navedeni podatci dobiveni su uvidom u integrirani bolnički informacijski sustav (IBIS). U svih bolesnika nakon uzete anemneze i učinjenoga fizikalnoga pregleda određen je NYHA razred. Po prijemu na odjel, bolesnicima je prikupljena krv u vakuumskim epruvetama (Becton Dickenson Company, Franklin Lakes, NY, USA) za hematološku i biokemijsku analizu sukladno standardiziranim laboratorijskim protokolima. Rezultati hemoglobina za ovaj rad dobiveni su iz krvi bolesnika analizirane na hematološkom analizatoru UniCel DxH 800 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA). Biokemijska analiza krvi učinjena je na uređaju Cobas 6000 (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) prema preporukama proizvođača. Uz hematološke indekse, status željeza, TIBC i UIBC, analizirali smo koncentracije ureje, kreatinina, natrija, kalija, bilirubina, Hs-TnT i NT-proBNP. Kao kriterij za dijagnozu anemije uzeli smo vrijednosti hemoglobina ispod 130 g/L u muškaraca te ispod 120 g/L u žena (8). eGFR je dobivena koristeći Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formulu (CKD-EPI). Kao kriterij za KBB uzeli smo vrijednosti eGFR ispod 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> u trajanju od 3 mjeseca ili dulje (8). Gotovo svim hospitaliziranim bolesnicima učinjen je ultrazvučni pregled srca transtorakalnim pristupom koristeći General Electric Healthcare Vivid E 9 ultrazvučni aparat, dok je za izračun e젝cijske frakcije lijeve klijetke korištena Simpsonova metoda. Saturacija transferina (TSAT) izražena je u postocima nakon dijeljenja koncentracije serumskoga željeza sa ukupnim kapacitetom vezivanja željeza (TIBC). Kriteriji za uključenje u studiju bili bolesnici stariji od 18 godina sa dijagnozom ZS koja je zahtijevala hospitalizaciju. Dijagnoza ZS postavljena je prema smjernicama Europskoga kardiološkoga društva (2). Većina

bolesnika bili su sa dekompenziranom kroničnom ZS. Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom te kardiogenim šokom pri prijemu u bolnicu isključeni su iz istraživanja. Statistička analiza prikupljenih podataka obrađena je u programu Statistica verzija 13.3 (TIBCO Software Inc.). Kako bi smo utvrdili vrstu numeričke varijable, podatci su provjereni Kolmogorov-Smirnov testom, a obzirom da se raspoređuju u skladu s normalnom raspodjelom, koristili smo parametrijski Studentov t – test za nezavisne uzorke. Dobiveni rezultati prikazani kao aritmetičke sredine sa odgovarajućim standardnim devijacijama. Kategorijske varijable izražene su kao učestalost i postotak te su analizirani koristeći Pearsonov chi – kvadrat ( $\chi^2$ ) test. U svim navedenim analizama rezultati će se smatrati statistički značajnima (p-vrijednost) na razini manjoj od 0,05. Nužno je napomenuti da je zbog pandemije Covid – 19 bio ograničen pristup Kliničkome bolničkom centru Rijeka te je planirani šestomjesečni period prikupljanja podataka reduciran na tri mjeseca.

## 4. Rezultati

Osnovne kliničke karakteristike bolesnika prikazane su u tablici 1. Od ukupno 150 bolesnika, hospitaliziranih zbog akutne dekompenzacije ZS, u tromjesečnome periodu umrlo ih je 25 što čini 16,7%. Prosječna životna dob iznosila je 78 godina, s rasponom od 25 do 95 godina. U ispitivanoj skupini bilo je 52% muškaraca i 48% žena. Prosječni indeks tjelesne mase iznosio je 27,55 kg/m<sup>2</sup>. Prema istisnoj frakciji lijeve klijetke 65 bolesnika pripada HFrEF grupi, dok njih 54 ima očuvanu sistoličku funkciju (HFpEF). Najmanje bolesnika (njih 24) pripada HFmrEF grupi koja se smatra sivom zonom između očuvane i reducirane EF. Prosječna LVEF iznosila je 40%. Bolesnicima pri hospitalizaciji određena je težina ZS prema NYHA klasifikaciji te ih je većina pripadala razredu NYHA III, ali ih je i zamjetan broj pripadao NYHA IV skupini (53 bolesnika, 35,3%). Najprisutniji komorbiditet bila je arterijska hipertenzija u 99 (66%) bolesnika te kronična bubrežna bolest (KBB) u 98 (65%) bolesnika. Anemija je bila prisutna u 74 (49,3%) bolesnika, od kojih je 43 bilo muškoga spola. Apsolutnu sideropeniju imalo je 57 (38%) bolesnika, dok je njih 18 (12%) imalo funkcionalan nedostatak željeza. Uključujući kriterij za apsolutnu sideropeniju bila je razina serumskoga feritina ispod 100 µg/L (2). Kriterij funkcionalne sideropenije bio je serumski feritin 100 – 299 µg/L uz saturaciju transferina < 20% (2). Manje istaknuti komorbiditeti bili su KOPB (19 bolesnika, 13%) i cerebrovaskularni inzult (CVI) (11 bolesnika, 7%). Šećernu bolest prethodno je imalo dijagnosticirano 45 bolesnika (30%), a čak 79 (53%) njih FA. Smetnje provodnje desnom granom registrirane su 29 (19%) bolesnika, a 26 (17%) njih imalo je blok lijeve grane.

**Tablica 1. Kliničke karakteristike bolesnika hospitaliziranih zbog akutizacije ZS**

<b>Parametar</b>	<b>Svi pacijenti</b>
Broj bolesnika – N	150
DOB, godine*	78 (25-95)
SPOL, ženski/muški - N (%)	72 (48%) / 78 (52%)
Indeks tjelesne mase – kg/m <sup>2</sup> *	27,55 (17,8 - 43,8)
LVEF, %*	40
HFpEF - N (%)	54 (36)
HFmrEF - N (%)	24 (16)
HFrEF - N (%)	65 (43)
NYHA klasifikacija	
II – N	18
III – N	78
IV – N	53
Komorbiditeti	
Hipertenzija, N (%)	99 (66)
Diabetes, N (%)	45 (30)
KOPB, N (%)	19 (13)
Anemija	

Žene, N (%)	31 (21)
Muškarci, N (%)	43 (29)
Sideropenija	
Apsolutna, N (%)	57 (38)
Funkcionalna, N (%)	18 (12)
Maligna bolest, N (%)	17 (11)
Kronična bubrežna bolest, N (%)	98 (65)
CVI, N (%)	11 (7)
Fibrilacija atrijsa, N (%)	79 (53)
Blok lijeve grane, N (%)	26 (17)
Blok desne grane, N (%)	29 (19)

\*Rezultati su dani kao medijan (interkvartilno raspršenje; 25-75-ta percentila); učestalosti (frekvencije) navedene su apsolutnim brojevima (N) i u zagradi u postocima (relativnim brojevima); CVI – cerebrovaskularni inzult; KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest; LVEF – istisna frakcija lijevog ventrikula; N – broj bolesnika; NYHA - New York Heart Association

Iako su osnovne kliničke karakteristike bolesnika hospitaliziranih zbog akutizacije ZS već navedene, za potrebe ovoga rada, prikazujemo kliničke karakteristike istih prema prisustvu ili odsustvu sideropenije (tablica 2.). Od ukupno 150 bolesnika hospitaliziranih zbog akutizacije ZS, njih 75 (50%) imalo je jedan oblik sideropenije; funkcionalni ili apsolutni. Isključivo 26

(17,3%) bolesnika nema nedostatak željeza pridružen ZS. Srednja vrijednost dobi bolesnika sa sideropenijom iznosila je  $77,7 \pm 11,3$  godina što se prema SZO smatra fazom srednje starosti. Statistički značajne razlike nije bilo budući da su bolesnici bez sideropenije pripadali istoj fazi starosti sa rezultatom od  $76,1 \pm 8,8$  godina. Jednak je broj muškaraca i žena bio prisutan u grupi bolesnika bez sideropenije, dok je u grupi sa sideropenijom bilo nešto više muškaraca, ali bez statističke značajnosti ( $p=0,769$ ). Grupna razlika srednjih vrijednosti sistoličke i dijastoličke komponente krvnoga tlaka nije bila statistički značajna ( $p=0,666$  i  $p=0,84$ ). Srednje vrijednosti indeksa tjelesne mase između bolesnika sa sideropenijom ( $27,86 \pm 5,9 \text{ kg/m}^2$ ) i bez nje ( $27,74 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ ) govore u prilog prehranjenosti, ali bez statističke značajnosti ( $p=0,929$ ). Zanimljivo je da su bolesnici sa sideropenijom imali statistički značajno višu ( $p=0,016$ ) frekvenciju srca ( $95,2 \pm 21,7/\text{min}$ ) prema bolesnicima bez iste ( $84 \pm 14,4/\text{min}$ ). Istisna frakcija lijevoga ventrikula nije se značajno razlikovala ( $p=0,457$ ) između dviju grupa. Iako je većina bolesnika sa sideropenijom bila unutar NYHA III (41) i NYHA IV (29) kliničkoga stadija ZS, u kontrastu prema bolesnicima bez sideropenije (NYHA III – 12 i NYHA IV – 8), koeficijent signifikantnosti se nije značajno mijenjao ( $p=0,087$ ).

**Tablica 2. Usporedba kliničkih karakteristika bolesnika sa sideropenijom i bez sideropenije hospitaliziranih zbog ZS**

Parametar	Pacijenti sa ZS N=150	Pacijenti sa sideropenijom N=75	Pacijenti bez sideropenije N=26	p-vrijednost
Dob, godine	$77,2 \pm 11,6$	$77,7 \pm 11,3$	$76,1 \pm 8,8$	0,506
Spol, žene/muškarci, N	72 / 78	35/40	13/13	0,769

Indeks tjelesne mase, kg/m <sup>2</sup>	28,01 ± 5,3	27,86 ± 5,9	27,74 ± 4,8	0,929
Sistolički KT, mmHg	128 ± 22	127 ± 22	124 ± 19	0,666
Dijastolički KT, mmHg	77 ± 12	76 ± 12	78 ± 11	0,84
Frekvencija srca*	92,6 ± 22,2	95,2 ± 21,7	84 ± 14,4	0,016
NYHA razred, II, III, IV, N	18, 78, 53	5,41,29	5,12,8	0,087
LVEF, %	40,6 ± 14,2	40,8 ± 13,9	38,8 ± 14,2	0,457

Rezultati su dani kao srednja vrijednost i standardna devijacija; KT – krvni tlak; LVEF – istisna frakcija lijevog ventrikula; N – broj bolesnika; NYHA - New York Heart Association; p-vrijednost – koeficijent značajnosti; \*frekvencija srca - broj otkucaja srca u jednoj minuti (/min)

Laboratorijski parametri bolesnika sa ZS sa ili bez nedostatka željeza prikazani su u tablici 3. Više srednje vrijednosti eritrocita ( $4,38 \pm 0,82 \times 10^{12}/L$ ) i hemoglobina ( $126,2 \pm 27,8$  g/L) imaju bolesnici sa ZS bez sideropenije u odnosu na bolesnike sa ZS i sideropenijom (eritrociti -  $4,31 \pm 0,72 \times 10^{12}/L$  i hemoglobin  $124,1 \pm 22,6$  g/L). Međutim, statistički značajna razlika nije prisutna ( $p=0,708$  i  $p=0,7$ ). Srednje vrijednosti hematoloških indeksa: MCV-a i MCH-a, u obje grupe, ukazivali su na normocitnu strukturu te normalnu koncentraciju hemoglobina u eritrocitima. Bolesnici sa nedostatkom željeza imali su srednju vrijednost MCV-a  $87,6 \pm 10,9$  fL, dok su bolesnici bez sideropenije imali  $87,8 \pm 6,8$  fL. Obratno, vrijednosti MCH bile su neznatno više u bolesnika sa sideropenijom ( $28,8 \pm 3,3$  pg) nego bez nje ( $28,7 \pm 2,8$ ). U oba slučaja p-vrijednost nije ukazala na statističku značajnost. Samo 16 (10,7%) bolesnika ima



pravu mikrocitno hipokromnu anemiju (donja granica referentnoga intervala MCV-a je 80 fL, a za MCH 27,5 pg). S druge strane, parametri bubrežne funkcije ukazivali su na određene promjene između dviju grupa. Srednja vrijednost eGFR iznosila je  $49,1 \pm 20,6$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> za sideropeničnu grupu, dok su nešto više vrijednosti bile u bolesnika bez sideropenije ( $58,5 \pm 22,4$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), uz graničnu vrijednost koeficijenta signifikantnosti ( $p=0,052$ ). Analogno prethodno navedenim rezultatima, statistički značajno manje ( $p=0,046$ ) srednje vrijednosti serumskoga kreatinina ( $104,6 \pm 40,1$ ) prisutne su kod bolesnika bez sideropenije u kontrastu prema bolesnicima sa sideropenijom ( $126,9 \pm 51,1$ ). Srednje vrijednosti ureje, bilirubina i elektrolita (natrija i kalija) nisu se mijenjale, pa tako ni statistička značajnost. Nadalje, srednja vrijednost serumskoga željeza u bolesnika sa sideropenijom iznosila je  $8,9 \pm 5,2$  μmol/L. Testiranjem je utvrđena statistički značajna razlika ( $p=0,045$ ) tj. više vrijednosti serumskoga željeza u bolesnika bez sideropenije sa srednjom vrijednosti od  $11,6 \pm 7,2$  μmol/L. Upečatljivije rezultate bilježi feritin, koji je odraz zaliha željeza. Naime, prema koeficijentu signifikantnosti  $<0.001$ , feritinske rezerve su statistički značajno manje u bolesnika sa sideropenijom (srednja vrijednost -  $76,11 \pm 56,22$  μmol/L) prema ne-sideropeničnim bolesnicima (srednja vrijednost -  $490 \pm 342,81$  μmol/L). Laboratorijske vrijednosti TIBC-a i UIBC-a te TSAT nisu bile statistički značajne između dviju grupa. Srednja vrijednost Hs-TnT-a bila je povišena u bolesnika sa sideropenijom ( $93,4 \pm 826,8$  ng/L) i bez nje ( $86,5 \pm 273,7$  ng/L) iznad gornje granice referentnoga intervala od 14 ng/L, što je i očekivano za akutnu dekompenzaciju ZS. Također su i srednje vrijednosti NT-proBNP-a bile očekivano povišene u obje grupe (bolesnici sa sideropenijom -  $10306,1 \pm 11919,1$  ng/L i bolesnici bez sideropenije -  $9786,8 \pm 11530,3$  ng/L) bolesnika (gornja granica referentnoga intervala je 125 ng/L). Međutim, obradom podataka utvrđeno je da nema statistički značajne razlike za navedene biomarkere.

**Tablica 3. Usporedba laboratorijskih vrijednosti bolesnika sa sideropenijom i bez sideropenije hospitaliziranih zbog ZS**

<b>Parametar</b>	<b>Pacijenti sa ZS N=150</b>	<b>Pacijenti sa sideropenijom N=75</b>	<b>Pacijenti bez sideropenije N=26</b>	<b>p- vrijednost</b>
Eritrociti, Nx10 <sup>12</sup> /L	4,32 ± 0,75	4,31 ± 0,72	4,38 ± 0,82	0,708
Hemoglobin, g/L	124,4 ± 23,7	124,1 ± 22,6	126,2 ± 27,8	0,7
MCV, fL	88 ± 9,4	87,6 ± 10,9	87,8 ± 6,8	0,938
MCH, pg	28,8 ± 3,2	28,8 ± 3,3	28,7 ± 2,8	0,884
eGFR (CKD- EPI)*	52,2 ± 22,1	49,1 ± 20,6	58,5 ± 22,4	0,052
Kreatinin, μmol/L	121,6 ± 53,1	126,9 ± 51,1	104,6 ± 40,1	<b>0,046</b>
Urea, mmol/L	11,6 ± 6,8	12,02 ± 7,98	10 ± 4,9	0,225
Natrij, mmol/L	135,3 ± 7	134,6 ± 7	135,8 ± 5,8	0,421
Kalij, mmol/L	4,4 ± 0,7	4,4 ± 0,7	4,48 ± 0,63	0,571
Bilirubin, μmol/L	21,2 ± 19	20,03 ± 10,7	16,56 ± 10,6	0,227
Željezo (Fe), μmol/L	9,6 ± 5,9	8,9 ± 5,2	11,6 ± 7,2	<b>0,045</b>
UIBC, μmol/L	42,31 ± 13,55	41,48 ± 13,38	41 ± 11,72	0,872

TIBC, $\mu\text{mol/L}$	$52,35 \pm 12,50$	$50,64 \pm 12,55$	$52,6 \pm 11,43$	0,45
TSAT, %	$19,1 \pm 12,5$	$18,8 \pm 13,7$	$22,05 \pm 12,1$	0,291
Feritin, $\mu\text{mol/L}$	$199,26 \pm 249,21$	$76,11 \pm 56,22$	$490 \pm 342,81$	<0,001
Hs-TnT, ng/L	$178 \pm 727,3$	$93,4 \pm 826,8$	$86,5 \pm 273,7$	0,541
NT-proBNP, ng/L	$11228,7 \pm 12296,1$	$10306,1 \pm 11919,1$	$9786,8 \pm 11530,3$	0,851

Rezultati su dani kao srednja vrijednost i standardna devijacija; MCV – prosječni stanični volumen; MCH – prosječni stanični hemoglobin; eGFR - procijenjena brzina glomerularne filtracije koristeći formulu CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); \*mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; UIBC – nezasićeni kapacitet vezivanja željeza; TIBC - ukupni kapacitet vezivanja željeza; TSAT – saturacija transferina; Hs-TnT – visokoosjetljivi troponin T; NT-proBNP - N-terminalni moždani natriuretski propeptid; p-vrijednost – koeficijent značajnosti

Obradom podataka utvrđeno je da se kategorijske varijable, izražene kao učestalost i postotak, nisu bitno razlikovale između bolesnika sa sideropenijom i bez sideropenije obzirom na ostale komorbiditete: hipertenzija, diabetes, KOPB i CVI. Uzimajući u obzir da je zajednička granična vrijednost hemoglobina za muškarce i žene 130 g/L, bolesnici bez sideropenije su, prema navedenim laboratorijskim rezultatima, ispod granične vrijednosti. K tome je i srednja vrijednost hemoglobina u bolesnika sa sideropenijom ispod normalne razine što govori u prilog činjenici da su sideropenija i anemija dva različita entiteta. Iako su svi istraživani komorbiditeti bili brojčano učestaliji u bolesnika s nedostatkom željeza na uštrb bolesnika sa urednim željezom, koeficijent signifikantnosti nije pokazao statističku značajnost.

Sličnosti i razlike u terapijskome pristupu između dviju grupa ilustrirane su u tablici 4. Budući da je riječ o akutno dekompenziranim bolesnicima sa ZS, skupine lijekova poput ACE-I,  $\beta$ -

blokatora i diuretika predstavljale su osnovu farmakoterapijskoga pristupa. Bolesnici koji nisu tolerirali ACE-I dobivali su ARB, pa su u ovome radu, navedene grupe lijekova združeno prikazane u tablici 4. Gotovo svi lijekovi su učestalije primjenjivani u bolesnika bez sideropenije, iako je među svim lijekovima jedino primjena ACE-I statistički značajno manje zastupljena u bolesnika sa sideropenijom ( $p=0,049$ ). Najčešće primjenjene skupine lijekova u sideropeničnih bolesnika bile su: diuretici kod 63 (84%) bolesnika,  $\beta$ -blokatori kod 61 (81,3%) i ACE-I i ARB-ovi kod ukupno 51 (68%) bolesnika. S druge strane, među bolesnicima bez sideropenije, utvrđen je zanemarivo viši postotak primjene navedenih skupina; diuretici i  $\beta$ -blokatori kod 24 (92,3%) te ACE-I i ARB-ovi kod 22 (84,6%) bolesnika. Sljedeći lijek, po učestalosti primjene za obje grupe, bio je pripadnik MRA skupine. Među ostalim lijekovima, koji ne utječu na remodelaciju miokarda u užem smislu, navodimo nitrate, statine, CaCB, antikoagulanse i antitrombocitne lijekove.

**Tablica 4. Usporedba primjenjene farmakoterapije u bolesnika sa sideropenijom i bez sideropenije hospitaliziranih zbog ZS**

Parametar	Pacijenti sa ZS N=150	Pacijenti sa sideropenijom N=75	Pacijenti bez sideropenije N=26	p-vrijednost
ACE-I ili ARB	107 (71,3)	51 (68)	22 (84,6)	0,049 / 0,770
$\beta$ -blokatori	121 (80,7)	61 (81,3)	24 (92,3)	0,53
MRA	57 (38)	29 (38,7)	14 (53,8)	0,319
Diuretici	126 (84)	63 (84)	24 (92,3)	0,437
Nitrati	11 (7,3)	4 (5,3)	3 (11,5)	0,283
CaCB	20 (13,3)	8 (10,7)	4 (15,4)	0,522

Statini	72 (48)	34 (45,3)	12 (46,2)	0,942
Antikoagulansi	31 (20,7)	15 (20)	4 (15,4)	0,603
Antitrombotici	79 (52,7)	41 (54,7)	13 (50)	0,681

Rezultati su dani kao kao učestalost i postotak te su analizirani koristeći Pearsonov chi – kvadrat ( $\chi^2$ ) test; ACE-I – inhibitori angiotenzinske konvertaze; ARB – angiotenzin II receptor blokatori; MRA – antagonisti mineralokortikoidnih receptora; CaCB – blokatori kalcijjskih kanala; p-vrijednost – koeficijent značajnosti

Broj umrlih prikazan je u tablici 5. Od ukupno 75 bolesnika koji imaju uz ZS pridruženu sideropeniju, 13 (17,3%) njih ih je umrlo. Iako je statistički nesignifikantno ( $p=0,234$ ), samo dva (7,7%) bolesnika su umrla u grupi od 26 ljudi bez sideropenije.

**Tablica 5. Usporedba smrtnosti bolesnika sa sideropenijom i bez sideropenije hospitaliziranih zbog ZS**

Grupa	Smrt	
	Ne	Da
Pacijenti sa sideropenijom, N (%)	62 (82,7)	13 (17,3)
Pacijenti bez sideropenije, N (%)	24 (92,3)	2 (7,7)
Ukupno, N (%)	86	15
Pearson $\chi^2$ test	p=0,234	

Rezultati su dani kao učestalost i postotak te su analizirani koristeći Pearsonov chi – kvadrat ( $\chi^2$ ) test; N – broj bolesnika; p-vrijednost – koeficijent značajnosti

## 5. Rasprava

U ovome istraživanju u kojemu smo obuhvatili 150 bolesnika hospitaliziranih zbog akutnog pogoršanja ZS, smrtnost je iznosila 16,7%. Na navedeni rezultat utječe starija životna dob te brojni pridruženi komorbiditeti bolesnika. Naši rezultati ukazuju da je učestalost anemije zbog nedostatka željeza vrlo važan i zastupljen komorbiditet u ZS. Gotovo polovina (49,3%) bolesnika sa akutizacijom ZS ima prisutnu anemiju zbog nedostatka željeza. Ovakva prevalencija anemije mogla bi sugerirati na moguću hemodiluciju zbog hipervolemije, kako se spominje u istraživanju Andronea i suradnika, gdje se broj bolesnika sa anemijom, tijekom hospitalizacije, uz diuretsku terapiju smanjio (23). Kako je u uvodu izneseno, anemija uzrokuje hiperkinetsku cirkulaciju uslijed manjka viskoznosti, zbog čega se povećava udarni volumen i srčana frekvencija. Rezultati našega istraživanja također govore u prilog ubrzanoj cirkulaciji sa statistički značajno većom frekvencijom srca ( $p=0,016$ ) u bolesnika sa sideropenijom među kojima ih 58,7% ima hemoglobin  $<130\text{g/L}$ . Von Haehling i suradnici, u svojoj PrEP studiji na 1198 bolesnika, uočili su nešto nižu prevalenciju anemije od 18,9% te su dokazali statistički značajnu povezanost između anemije i višega stupnja NYHA klasifikacije (24). Također su uočili konkomitantnost između anemije zbog nedostatka željeza i sideropenije, gdje je veći broj ljudi imao prisutnost oba entiteta (24). Navedena tvrdnja može se potkrijepiti i rezultatima iz našega istraživanja gdje je prevalencija sideropenije u anemičnih bolesnika iznosila 51,2% tj. svaki drugi bolesnik sa anemijom zbog nedostatka željeza je imao i sideropeniju. Prevalencija sideropenije kod naših bolesnika hospitaliziranih zbog ZS iznosila je 50%. Apsolutna sideropenija imala je veću zastupljenost (76%) u odnosu na funkcionalnu (24%). Slična zapažanja iznose Cohen-Solal i suradnici sa većom zastupljenošću apsolutne sideropenije što je manje očekivano obzirom da kronična upala u ZS, posredstvom hepcidina, dovodi do funkcionalne sideropenije (25). Veća prisutnost apsolutne sideropenije upućuje na težu kliničku sliku bolesnika uz edem intestinalne sluznice kao njen mogući uzrok. Uspoređujući vrijednosti

serumskoga željeza u bolesnika hospitaliziranih zbog ZS sa sideropenijom prema grupi bolesnika bez sideropenije; iznosimo statistički značajno manje vrijednosti ( $p=0,045$ ) u prvoj grupi. Statistički značajno manje vrijednosti ( $p<0.001$ ) feritinskih rezervi u bolesnika sa sideropenijom, podudaraju se s rezultatima PrEP studije (24). Značajno snižene vrijednosti željeza i feritinskih zaliha, bez statistički bitnoga sniženja TSAT-a ( $p=0,291$ ) potvrđuju veću zastupljenost apsolutne anemije u naših bolesnika. Opasich i suradnici, u studiji na 148 bolesnika sa ZS, dokazali su neadekvatnu produkciju EPO-a te lošije iskorištavanje feritinskih rezervi u bolesnika sa KBB i sideropenijom (26). Obzirom da naši bolesnici sa sideropenijom imaju granično reduciranu ( $p=0,052$ ) bubrežnu funkciju, predloženi mehanizam nastanka anemije i povratne propagacije sideropenije čini se izgledan. Međutim, bitno je napomenuti da bubrežna funkcija propada i proporcionalno sa starenjem. Rezultati istraživanja Jankowske i suradnika dokazali su statistički značajnu povezanost sideropenije sa ženskim spolom, višim NYHA stadijem i većim koncentracijama NT-proBNP-a (27). Rezultat naše studije je takav da je neznatno veća (53,5%) zastupljenost muškaraca među bolesnicima sa sideropenijom. S druge strane, spomenuta povezanost sideropenije i više NYHA klase, nije statistički značajna ( $p=0,087$ ) ali se uočava tendencija gravitiranja rezultata prema navedenoj korelaciji. Razina NT-proBNP-a, iako je iznad gornje granice referentnoga intervala, nije statistički značajna u bolesnika sa sideropenijom ( $p=0,851$ ). Serumski kreatinin jedan je od statistički značajnih laboratorijskih parametara našega rada koji je nedvojbeno utjecao na terapijski pristup, klinički tijek i ishod bolesnika sa sideropenijom i ZS. Statistički značajno povećanje ( $p=0,046$ ) u bolesnika sa nedostatkom željeza govorilo je u prilog smanjenoj funkciji glomerularnih jedinica bubrežnoga parenhima. Von Haehlingova PrEP studija pokazuje graničnu statističku značajnost ( $p=0,05$ ) za navedeni parametar (24). Upravo je zbog statistički graničnoga pada bubrežne funkcije i statistički većih vrijednosti serumskoga kreatinina opravdano govoriti o mogućem kardioresrenalnom sindromu, koji je rezultat neprimjerene bubrežne perfuzije uslijed disfunkcije

srca (28). Ovaj sindrom učestalo prate povišene vrijednosti Hs-TnT-a koje u našem istraživanju nisu statistički značajne ( $p=0,541$ ) između analiziranih skupina. U konačnici smanjena bubrežna funkcija dovodi do opreznijega farmakoterapijskoga pristupa kod bolesnika sa sideropenijom te posljedičnoga smanjenja polifarmacije u ZS. Razlog statistički značajno manje primjene ( $p=0,049$ ) ACE-I u bolesnika sa sideropenijom, u odnosu prema bolesnicima bez sideropenije, leži u činjenici da su bolesnici sa sideropenijom imali lošiju bubrežnu funkciju te ih je 39,2% pripadalo HFpEF grupi. Premda su Klip i suradnici identificirali sideropeniju kao prediktor većega mortaliteta, neovisno o prisustvu anemije, u bolesnika sa ZS; ovaj rad nije pokazao statistički značajnu razliku ( $p= 0,234$ ) u navedenom smislu (29). Ograničenje ovoga rada predstavlja mali broj analiziranih bolesnika te retrospektivni karakter studije.



## 6. Zaključci

- Učestalost nedostatka željeza tj. sideropenije u bolesnika hospitaliziranih zbog ZS iznosila je 50% u ispitivanome tromjesečnome periodu na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Rijeka.
- Među bolesnicima sa sideropenijom vladala je veća zastupljenost apsolutne sideropenije (teža klinička slika) od 76% u odnosu na funkcionalnu sideropeniju od 24%.
- Prevalencija anemije zbog nedostatka željeza (sideropenične anemije) u bolesnika hospitaliziranih zbog ZS, u ispitivanome tromjesečnome periodu, iznosila je 49,3% sa većom učestalošću u muškaraca, međutim bez statističke značajnosti.
- Većina bolesnika pripada NYHA III i IV (ukupno njih 87,3%) što govori u prilog teškoj kliničkoj prezentaciji ZS.
- Frekvencija srca ima statistički značajno više vrijednosti u bolesnika sa sideropenijom u odnosu na bolesnike bez sideropenije.
- Vrijednosti hemoglobina nisu se statistički značajno razlikovale između bolesnika sa sideropenijom i bez nje, što ukazuje na dva klinički različita entiteta.
- Brzina glomerularne filtracije granično je reducirana, a vrijednosti serumskoga kreatinina statistički značajno više u bolesnika sa sideropenijom u kontrastu prema bolesnicima bez sideropenije, što upućuje na bubrežnu ozljedu.
- Vrijednosti serumskoga željeza i feritina očekivano su statistički značajno niže kod bolesnika sa nedostatkom željeza.
- Statistički značajno manje su korišteni ACE-I u terapiji bolesnika sa sideropenijom.

## 7. Sažetak

Zatajivanje srca razlog je sve većeg broja hospitalizacija te je jedan od vodećih uzroka smrti u svijetu, naročito zapadnim zemljama. Sideropenija sa ili bez anemije učestali je komorbiditet te potencijalna terapijska meta u bolesnika sa ZS. Nastojeći utvrditi međusobnu povezanost, u periodu od 1. rujna do 1. prosinca 2019. godine analizirali smo povijest bolesti 150 bolesnika hospitaliziranih zbog akutizacije ZS. Utvrđena je visoka prevalencija anemije i sideropenije među hospitaliziranim bolesnicima, a muškarci su, u oba slučaja više prevladavali. Također je učestalost apsolutne sideropenije, koja korelira sa težom kliničkom slikom, bila veća od funkcionalne sideropenije. Uspoređivanjem vrijednosti osnovnih kliničkih karakteristika i laboratorijskih parametara u bolesnika sa sideropenijom i bez sideropenije, hospitaliziranih zbog ZS, utvrdili smo signifikantno više vrijednosti frekvencije srca ( $p=0,016$ ) i serumskoga kreatinina ( $p=0,046$ ) u prvoj grupi. S druge strane, statistički značajno niže vrijednosti serumskoga željeza ( $p=0,045$ ) i feritina ( $p<0,001$ ) pogoršavali su već i ovako narušenu kvalitetu života bolesnika sa sideropenijom. Granično reducirana bubrežna funkcija sideropeničnih bolesnika, opravdavala je bubrežnu ozljedu kao važan komorbiditet u ZS (kardiorenalni sindrom). Uzimajući u obzir promijenjenu bubrežnu funkciju, bolesnici sa sideropenijom signifikantno su manje primali ACE-I ( $p=0,049$ ). Ukupna smrtnost iznosila je 16,7% u bolesnika hospitaliziranih zbog ZS.

Ključne riječi: zatajivanje srca, nedostatak željeza, anemija, feritin

## 8. Summary

Heart failure is the cause of an increasing number of hospitalizations and is one of the leading causes of death in the world, especially in Western countries. Iron deficiency, with or without anemia is a common comorbidity and a potential therapeutic target in patients with heart failure. In an effort to establish the interrelationship, in the period from September 1 to December 1, 2019, we analyzed the medical history of 150 patients hospitalized due to decompensated heart failure. A high prevalence of anemia and iron deficiency was found among hospitalized patients, and men were, in both cases, more prevalent. Also, the incidence of absolute iron deficiency, which correlates with a more severe clinical presentation, was higher than functional iron deficiency. By comparing the values of basic clinical characteristics and laboratory parameters in patients with and without iron deficiency, hospitalized for heart failure, we found significantly higher values of heart rate ( $p=0.016$ ) and serum creatinine ( $p=0.046$ ) in the first group. On the other hand, statistically significantly lower values of serum iron ( $p=0.045$ ) and ferritin ( $p<0.001$ ) worsened the already impaired quality of life of patients with iron deficiency. Reduced renal function in iron deficiency patients justified renal injury as an important comorbidity in heart failure (cardiorenal syndrome). Considering altered renal function, patients with iron deficiency received significantly less ACE-I ( $p=0.049$ ). The overall mortality was 16.7% in patients hospitalized for heart failure.

Key words: heart failure, iron deficiency, anemia, ferritin

## 9. Literatura

- (1) Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B i sur. Interna medicina. Naklada Ljevak, Zagreb, 2008;6:459-469;9:933-936.
- (2) Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2016 ;37(27):2129-2200.
- (3) Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. Current Heart Failure Reports. 2017 ;14(5):385-392.
- (4) Ramani G, Uber P, Mehra M. Chronic Heart Failure: Contemporary Diagnosis and Management. Mayo Clinic Proceedings. 2010 ;85(2):180-195.
- (5) Savarese G, Lund L. Global Public Health Burden of Heart Failure. Cardiac Failure Review. 2017 ;03(01):7.
- (6) Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija četvrto, prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014;8:257-296;11:384-386.
- (7) Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. Patofiziologija, sedmo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011 ;7:261-263;27:862-917.
- (8) Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill Professional Publishing; 2015 ;4:2112-2131.
- (9) Messerli F, Rimoldi S, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure. JACC: Heart Failure. 2017 ;5(8):543-551.
- (10) Seferović P, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal T, Lund L et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2019 ;21(5):553-576.

- (11) Naeije R. Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005 ;2(1):20-22.
- (12) Antonin B. *Propedeutika interne medicine*. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada; 1989;1:21-22;11:187-201.
- (13) Ružić A, Dalmatin R, Zaputović L. Europske smjernice za zatajivanje srca 2016. – što je novo?. *Medicus [Internet]*. 2016 [pristupljeno 18.06.2020.];25(2 *Kardiologija danas*):199-206. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/170020>
- (14) Wilkinson I, Raine T, Wiles K, Goodhart A, Hall C, O'Neill H. *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. Oxford Medicine Online. 2017 ;3:134-138.
- (15) Badu-Boateng C, Jennings R, Hammersley D. The therapeutic role of ivabradine in heart failure. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2018 ;9(11):199-207.
- (16) Basaraba J, Barry A. Pharmacotherapy of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2015 ;35(4):351-360.
- (17) Jankowska E, von Haehling S, Anker S, Macdougall I, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *European Heart Journal*. 2012 ;34(11):816-829.
- (18) Hall J. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. London: Elsevier Health Sciences; 2012 ;32:413-421.
- (19) Anand I, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure. *Circulation*. 2018 ;138(1):80-98.
- (20) Okoshi M, Capalbo R, Romeiro F, Okoshi K. Cardiac Cachexia: Perspectives for Prevention and Treatment. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;.

- (21) von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker S. Iron Deficiency in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2019 ;7(1):36-46.
- (22) Ponikowski P, van Veldhuisen D, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal*. 2014 ;36(11):657-668.
- (23) Androne A, Katz S, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K et al. Hemodilution Is Common in Patients With Advanced Heart Failure. *Circulation*. 2003 ;107(2):226-229.
- (24) von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, Mibach F, Schön N, Taggeselle J et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry. *Clinical Research in Cardiology*. 2017 ;106(6):436-443.
- (25) Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, Kerebel S, Baguet J, Hanon O et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2014 ;16(9):984-991.
- (26) Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2005 ;26(21):2232-2237.
- (27) Jankowska E, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2010 ;31(15):1872-1880.

- (28) Bubić I, Zaputović L, Rački S. Kardiorenalni sindrom. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2010 [pristupljeno 17.06.2020.];46(4):391-402. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/63062>
- (29) Klip I, Comin-Colet J, Voors A, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *American Heart Journal*. 2013 ;165(4):575-582.e3.

## **10. Životopis**

Nikola Krolo rođen je 8. lipnja 1995. godine u Splitu. Osnovnoškolsko obrazovanje završava u Osnovnoj školi „Lokve - Gripe“, a srednjoškolsko u IV. Gimnaziji „Marko Marulić“ u Splitu. Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine upisuje 2014. godine u Rijeci.

Od druge do šeste godine redoviti je demonstrator na Katedri za anatomiju, a od treće do šeste godine i na katedri za fiziologiju, patofiziologiju i imunologiju. Također, u periodu od četvrte do šeste godine dužnost demonstratora obnaša na Katedri za patologiju i patološku anatomiju te na Katedri za internu medicinu.

Tijekom studija član je fakultetskoga zbora “AXIS MedRi” te studentske udruge “FOSS MedRi”. Za vrijeme akademske godine 2019./20. član je Studentskoga zbora Medicinskoga fakulteta u Rijeci. U lipnju 2019. godine pohađa Ljetnu školu intervencijske radiologije u Rijeci te aktivno sudjeluje na brojnim studentskim i stručnim kongresima unutar i izvan Republike Hrvatske.