

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Marko Sičenica

NOVE SMJERNICE U LIJEČENJU ANEMIJE USLIJED NEDOSTATKA ŽELJEZA

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Marko Sičenica

NOVE SMJERNICE U LIJEČENJU ANEMIJE USLIJED NEDOSTATKA ŽELJEZA

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: Doc.dr.sc. Duška Petranović, prim.dr.med

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr. sc. Toni Valković, dr. med. (predsjednik povjerenstva)

2. Doc.dr.sc. Sanja Klobučar-Majanović, dr.med.

3. Doc.dr.sc. Ingrid Belac-Lovasić, dr.med.

Rad sadrži 36stranica, 50literaturnih navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se posebno svojoj mentorici doc.dr.sc. Duška Petranović, prim.dr.med., koja mi je predložila ovu temu, pomogla pronaći relevantnu literaturu te mi svojim idejama, sugestijama i prijedlozima pomogla u izradi ovog diplomskog rada. Osim toga,veliko hvala mojoj obitelji koja mi je pružala kontinuiranu podršku kroz sve godine mog studija te mi svojim odricanjima omogućili završim željeni fakultet. Također,hvala i svim prijateljima i drugim bliskim osobama na potrebnoj pomoći i podršci.

Tablica sadržaja

1	Uvod.....	1
2	Svrha rada.....	2
3	Definicija i podjela anemija	3
3.1	Definicija anemije.....	3
3.2	Podjela anemija.....	3
3.2.1	Kinetička (patofiziološka) klasifikacija	3
3.2.2	Morfološka klasifikacija.....	4
4	Osnove eritropoeze.....	5
5	Sideropenična anemija	7
5.1	Metabolizam željeza u čovjeka.....	7
5.2	Etiologija i patogeneza sideropenične anemije	9
5.3	Klinička slika i dijagnostika sideropenične anemije	10
6	Nove smjernice u liječenju anemije uslijed nedostatka željeza	12
6.1	Smjernice u primarnoj zdravstvenoj zaštiti	12
6.2	Smjernice u liječenju anemije u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima	13
6.3	Smjernice u liječenju anemije u osoba s kroničnom bubrežnom bolesti.....	15
6.4	Smjernice u liječenju anemije kao posljedice gastrointestinalnog krvarenja	16
6.5	Smjernice u liječenju anemije u onkoloških bolesnika	18
6.6	Smjernice Hrvatskog hematološkog društva u liječenju anemije.....	21
7	Terapija sideropenične anemije u skladu s novim smjernicama	22
7.1	Peroralni pripravci	22
7.2	Parenteralni pripravci	23
7.3	Transfuzijsko liječenje.....	24
8	Rasprava	25
9	Zaključak.....	27
10	Sažetak	28
11	Summary	29
12	Literatura	30
13	Životopis.....	36

Popis skraćenica i akronima

MCH – (engl. Mean corpuscular hemoglobin) - prosječni hemoglobin u eritrocitu

MCHC – (eng. Mean corpuscular hemoglobin concentration) - prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu

MCV – (engl. Mean corpuscular volume) - prosječan volumen eritrocita

RDW - (eng. Red blood cell distribution width)- širina distribucije volumena eritrocita

Hb – hemoglobin

Fe - željezo

fL - femtolitra

WHO- (eng. World health organisation) Svjetska zdravstvena organizacija

g/L - grama po litri

itd. – i tako dalje

RNA - ribonukleinska kiselina

DNA - deoksiribonukleinska kiselina

HbA – hemoglobin A

ATP - adenzin trifosfat

mg – miligrama

IL-6 - interleukin 6

TIBC – (engl. Total iron binding capacity) – ukupni kapacitet vezivanja željeza

UIBC – (engl. unsaturated binding capacity) – nezasićeni kapacitet vezanja željeza

TSAT – (engl. Transferin saturation) - zasićenost transferina

LDH - laktat dehidrogenaza

CRP - C-reaktivni protein

µg/L – mikrograma po litri

ACE-inhibitori - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

KKS – kompletna krvna slika

iv. - intravenski

KBB - kronična bubrežna bolest

GIT –gastrointestinalni trakt

GUK - glukoza u krvi

EKG – elektrokardiografija

Peros – na usta

IPP - inhibitor protonske pumpe

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

1 Uvod

Anemija je riječ grčkog porijekla (an-negacija, haima-krv) što znači beskrvnost. Incidencija anemije je u općoj populaciji vrlo visoka te predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Obzirom da su u bolesnika s anemijom izražene promjene mnogih organskih sustava, to često zahtjeva multidisciplinarni pristup i veliko opterećenje za zdravstveni sustav. Osim toga, razjašnjenje vrste i uzroka anemije i obrada anemičnih bolesnika ponekad je vrlo zahtjevan proces obzirom da se može raditi o višestrukim, preklapajućim i u vremenskom slijedu ponekad različitim vrstama anemije, kojima uzrok može biti vrlo velika i raznolika grupa predležućih bolesti.

Za definiciju vrste anemije, danas su najčešće u uporabi dvije klasifikacije koje se međusobno nadopunjuju, a to su patofiziološka ili kinetička te morfološka klasifikacija. (1) Najčešća vrsta anemije je sideropenična anemija ili anemija zbog manjka željeza, posebno u osjetljivim populacijama kao što su mladi i trudnice. Više od 2 milijarde ljudi u svijetu ima manjak željeza u organizmu što predstavlja veliki problem u razvijenim i nerazvijenim zemljama svijeta. Obzirom da je sideropenična anemija jedan od najčešćih poremećaja u kliničkoj praksi liječnika obiteljske medicine i vrlo česta uputna dijagnoza specijalistima drugih struka, pristup bolesniku s anemijom zahtjeva iscrpnu anamnezu i fizikalni pregled bolesnika uz racionalnu laboratorijsku dijagnostiku zbog što brže i bolje dijagnoze, a samim time i uspješnog liječenja. (2) Stoga su brojna društva pojedinih specijalističkih grana zadnjih godina donijele preporuke i smjernice obrade i liječenja anemije što je od izuzetne koristi u kliničkoj praksi te na ovom mjestu donosimo njihov pregledni prikaz.

2 Svrha rada

Svrha ovog rada je, uz pomoć najnovije literature i dostupnih znanstvenih radova na zadanu temu, opisati nove smjernice u liječenju anemije uslijed nedostatka željeza. Osim toga, u radu se prikazuje etiologija, odnosno mehanizam nastanka bolesti, klinička slika te dijagnostika sideropenične anemije.

3 Definicija i podjela anemija

3.1 Definicija anemije

Anemija se definira kao stanje smanjenog volumena eritrocita u cirkulaciji, odnosno smanjene količine hemoglobina s posljedničnom smanjenom sposobnošću krvi da prenosi kisik do tkiva i organa.(1)

Prema definiciji WHO-a anemiju određuje vrijednost hemoglobina (Hb) <130 g/L za muškarce, <120 g/L za žene i <110 g/L za trudnice. (3)

3.2 Podjela anemija

Najčešće su u primjeni 2 klasifikacije anemija,kinetička i morfološka klasifikacija, koje se međusobno nadopunjuju.

3.2.1 Kinetička (patofiziološka) klasifikacija

Pri ovoj klasifikaciji pozornost se usmjerava na patofiziološki mehanizam nastanka anemije, odnosno brzinu i način stvaranja i razaranja eritrocita.Smanjeno stvaranje eritrocita (hipoproliferativne anemije) može nastati zbog željezom osiromašene eritropoeze,primarne bolesti koštane srži,infiltracije koštane srži tumorskim tkivom,manjka vitamina B12,folne kiseline ili eritropoetina.(1)

3.2.2 Morfološka klasifikacija

Prema ovoj klasifikaciji anemije se dijele s obzirom na veličinu eritrocita, odnosno MCV (prosječni volumen eritrocita). Prema tome mogu biti mikrocitne anemije, $MCV < 80$ fL (sideropenična anemija, anemija kronične bolesti, sideroblastična anemija, talasemija), makrocitne anemije, $MCV > 80$ fL (anemija zbog manjka vitamina B12 ili folne kiseline, anemija u mijelodisplaziji, itd.) te normocitne anemije, $MCV 80-95$ fL, u koje ubrajamo većinu hemolitičkih anemija (osim talasemija), anemija u kroničnom zatajenju bubrega, anemija zbog infiltracije koštane srži stranimstanicama, anemije u endokrinološkim bolestima (hipotireoza) te često anemija kronične bolesti i aplastična anemija. (1)

4 Osnove eritropoeze

Eritropoeza je proces nastanka crvenih krvnih stanica tj. eritrocita. Započinje već u embrionalno doba kada se eritrociti stvaraju u žumanjčanoj vreći, zatim u jetri i slezeni, a pred kraj trudnoće i nakon rođenja u koštanoj srži. (4)

Za taj proces bitna je primitivna eritroidna matična stanica. Razvojni put do zrelog eritrocita započinje u fazi proeritroblasta, najnezrelije stanice eritrocitne loze, preko eritroblasta (bazofilni, polikromatofilni, acidofilni) do retikulocita, stanice bez jezgre koje sadrže ostatke ribonukleinske kiseline (RNA) i kojem je potrebno dva dana da postane zreli eritrocit sposoban za sve svoje funkcije u organizmu. Prema tome, u cirkulaciji normalno možemo naći eritrocite i retikulocite. (4)

Eritrocit je stanica diskoidnog bikonkavnog izgleda bez jezgre, a na razmazu periferne krvi je crvene boje sa svjetlijim središnjim dijelom. Prosječno živi u cirkulaciji oko 120 dana. Stare i promijenjene eritrocite fiziološki odstranjuju stanice retikuloendotelnog sustava jetre, slezene i koštane srži. Kod muškaraca se u perifernoj krvi normalno nalazi $4,35-5,7 \times 10^{12}/L$ eritrocita, a kod žena $3,8 - 5,1 \times 10^{12}/L$ eritrocita. (4)

Hemoglobin je bjelanjčevina koja je sastavni dio eritrocita i smatra se krvnim pigmentom, a sastoji se od dva dijela, hema i globina. Hem je molekula koja nastaje u mitohondrijima eritroblasta i sadrži željezo, a nalazi se na površini molekule hemoglobina. Globin je molekula koja se sastoji od četiri polipeptidna lanca koji su smješteni u unutrašnjosti molekule hemoglobina. Hemoglobin, odnosno hem se razgrađuje u retikuloendotelnom sustavu jetre i slezene, pri čemu nastaje bilirubin. Glavni hemoglobin u odrasle osobe je hemoglobin

A(HbA), a hemoglobin odrasla čovjeka razlikuje se po svom sastavu od hemoglobina kojeg nalazimo u embrionalnoj fazi razvoja. (5)

Eritropoetin je glavni čimbenik pri regulaciji eritropoeze. To je hormon kojeg najvećim dijelom stvara bubreg, a manji dio stvara se u jetri. Proizvodnja je regulirana mehanizmom negativne povratne sprege, pri čemu je najvažniji poticaj za stvaranje eritropoetina hipoksija. Osim eritropoetina, za normalnu eritropoezu nužni su vitamin B12 i folna kiselina te željezo, a na sam proces eritropoeze mogu utjecati i androgeni hormoni te tiroksin. (4)

5 Sideropenična anemija

Sideropenična anemija je najčešća vrsta anemije u populaciji i kliničkoj praksi koja nastaje zbog manjka željeza pri eritropoezi, a uslijed pojačanog gubitka krvi ili povećane potrebe za željezom u organizmu.(1)

5.1 Metabolizam željeza u čovjeka

Željezo je metal, važan u brojnim fiziološkim funkcijama poput disanja, sintezi DNA (deoksiribonukleinske kiseline), normalnom funkcioniranju imunološkog sustava, stvaranju ATP-a (adenozin trifosfata), kognitivnom razvoju, staničnoj proliferaciji i diferencijaciji, prijenosu elektrona, itd. (6)

Željezo svakodnevno unosimo hranom, ponajviše onom životinjskog porijekla koja je ujedno i glavni izvor željeza, a manje putem hrane biljnog porijekla. Pri tome se svakodnevno apsorbira 1-2mg željeza u duodenumu i proksimalnom jejunumu gdje ono dolazi u dva oblika, kao dvovalentno željezo (fero oblik, Fe (II)) koje je fiziološki topljivo i lakše se apsorbira dok ne oksidira u drugi oblik, a to je trovalentno željezo (feri oblik, Fe (III)) koje je inače topljivo samo u izrazito kiseloj sredini pa je samim time i biološki neučinkovito. Najveća količina apsorbiranog željeza se iskoristi za sintezu hemoglobina. (1)

U metabolizmu željeza središnju ulogu ima 25-aminokiselinski polipeptid hepcidin koji je u plazmi vezan za α_2 -makroglobulin. Hepcidin se prvenstveno proizvodi u jetri, a manjim dijelom u srcu, bubrezima, gušterači te adipocitima i makrofazima. Na samu ekspresiju hepcidina utječu zalihe željeza u jetri, sistemska dostupnost željeza, eritropoetska aktivnost, hipoksija te infektivna, odnosno upalna stanja. Povećanu proizvodnju hepcidina imamo pri

povišenim razinama interleukina 6 (IL-6), zatim povećanim zalihama željeza, upalnim odnosno infektivnim stanjima pri čemu dolazi do smanjenog iskorištavanja željeza. Smanjenu proizvodnju hepcidina imamo kod hipoksije, pojačane eritropoeze te nedostatka željeza kada dolazi do pojačanog iskorištavanja željeza. Prema tome, pri sideropeničnoj anemiji sinteza hepcidina je smanjena da bi se olakšala apsorpcija željeza u crijevu. (6,7)

Nakon što uđe u cirkulaciju željezo se veže za transferin, protein koji ga prenosi do različitih tkiva u organizmu, a važan je u stabilizaciji željeza kako bi se spriječilo stvaranje slobodnih radikala. S druge strane, imamo feritin, protein koji služi kao rezerva, odnosno skladište željeza u tkivu i mjerenjem njegove koncentracije lako se može dobiti uvid u količinu uskladištenog željeza. Feritin je protein akutne faze pa se osim u tkivima može naći i u serumu, prema tome njegove vrijednosti mogu biti povišene i u nekim stanjima kao što su različite akutne i kronične upale. (1)

Kada govorimo o manjku željeza, onda razlikujemo apsolutni i funkcionalni manjak željeza. Apsolutni manjak željeza se nađe kod sideropenične anemije, dok je funkcionalni manjak željeza karakteristika anemije kronične bolesti. Apsolutni nedostatak željeza karakterizira nizak feritin ($<30\mu\text{g/L}$), snižen hepcidin te sniženo serumsko željezo i saturacija transferina (TSAT) (omjer $\text{Fe} \times 100/\text{TIBC}$). Funkcionalni nedostatak željeza karakterizira visoki hepcidin te feritin iznad $100\mu\text{g/L}$, a javlja se u različitim bolestima kao što su tumori, upalne bolesti crijeva izatajenje srca te ga obilježava neadekvatna doprema željeza u koštanu srž. (2,8,9)

5.2 Etiologija i patogeneza sideropenične anemije

Glavni uzrok sideropenične anemije u svijetu jest slaba zastupljenost željeza u hrani, dok je drugi najčešći razlog gubitak željeza zbog krvarenja. Muškarac ili žena koja je u menopauzi prosječno bi trebali unijeti 10mg željeza dnevno, dok je za trudnice preporučeni dnevni unos i do 30mg željeza. Najčešći razlog u praksi predstavlja smanjen unos željeza prehranom uz obilne mjesečnice kod žena ili bolesti probavnog sustava (peptički ulkus, divertikuli) te upotreba nesteroidnih antireumatika (NSAR) kod muškaraca. Osim toga, ovo stanje je često i kod vegeterijanaca s obzirom da konzumiraju hranu siromašnu željezom. Puno rjeđi uzroci sideropenične anemije mogu biti hemodijaliza, plućna hemosideroza te neki crijevni paraziti. (1,4)

Sideropenična anemija je stanje koje se postepeno razvija, a s obzirom na to razlikujemo nekoliko stadija. Prvi je prelatentni stadij u kojem se smanjuju uskladištene rezerve željeza u organizmu (jetra, slezena i koštana srž), ali bez smanjenja razine željeza u serumu. Saturacija transferina je normalna, ali je snižen feritin u serumu. Nakon toga slijedi latentni stadij kod kojeg se smanjuje razina željeza u serumu, povećava se TIBC (engl. Total iron binding capacity) i UIBC (engl. unsaturated binding capacity) te je koncentracija hemoglobina normalna, a feritin je snižen. Konačno nastupa treći, klinički stadij, kod kojeg se u ranoj fazi pojavljuje normocitna ili mikrocitna, a kasnije mikrocitna, hipokromna anemija. Koncentracija željeza je niska, feritin i koncentracija hemoglobina su sniženi, a UIBC i TIBC povišeni. (1,4)

5.3 Klinička slika i dijagnostika sideropenične anemije

Dijagnoza svake bolesti pa tako i anemije započinje uzimanjem dobre anamneze te fizikalnog pregleda. Bolesnici sa sideropeničnom anemijom žale se na povećani umor, iscrpljenost, netoleranciju napora, smanjenu koncentraciju, palpitacije, slabost noktiju, melenu, itd. Pri fizikalnom pregledu se vidi bljedilo kože i sluznica, tahikardija, funkcionalni sistolički šum, manjak kose ili čak krv u stolici. Osim navedenog, u anamnezi je važno pitati za uzimanje nekih lijekova, kao što su nesterodini antireumatici ili antikoagulansi te prehrambene navike (vegani i vegetarijanci). Kod žena treba obavezno pitati za menstrualni ciklus i menstrualna krvarenja. U obiteljskoj anamnezi pitati za neke nasljedne poremećaje hemostaze, poremećaje apsorpcije željeza ili talasemiju te o mogućim nedavnim operativnim zahvatima. (1,4)

Osim anamneze i fizikalnog pregleda, važno je učiniti i laboratorijsku dijagnostiku. Od laboratorijskih testova koristimo parametre željeza (Fe, TIBC, UIBC, feritin) i parametre eritrocita (Er, Rtc, RDW, MCV, MCH, MCHC). U svakodnevnoj praksi su najčešće Fe, TIBC, MCV, omjer Fe/TIBC, RDW (eng. Red blood cell distribution width) te feritin dostatni za postavljanje dijagnoze sideropenične anemije. Pogotovo je važan parametar omjer Fe/TIBC tj saturacija transferina željezom (TSAT prema engl. *transferin saturation*), koja se izračunava kao postotni udio željeza (Fe) u odnosu na totalni kapacitet vezivanja željeza (TIBC) čija se vrijednost manja od 20%, prema gotovo svim novim smjernicama uzima kao vrijednost ispod koje je potrebno što prije liječiti anemiju.

Međutim, u slučaju manjka željeza kod normocitne anemije potrebno je odraditi dodatne testove kao što su koncentracija folne kiseline, vitamina B12, bilirubina, laktat dehidrogenaze (LDH), antieritrocitna protutijela te retikulocite. (1,9)

Sideropenična anemija je mikrocitna hipokromna anemija kod koje je najosjetljiviji test za detekciju manjka željeza razina feritina koji je u tom slučaju snižen (<30 μg/L). Osim toga, sniženi su MCV (mikrocitna) i MCH (hipokromna) te u težim oblicima i MCHC, dok su TIBC i UIBC povišeni. Pri razmazu periferne krvi vide se anulociti. Postoji još jedna vrlo osjetljiva metoda određivanja manjka željeza u serumu, a to je određivanje transferinskih receptora (TfR) koji su ujedno dobar kvantitativni pokazatelj eritrocitopoeze. Međutim, ova metoda nije u rutinskoj primjeni. Od nelaboratorijskih pretraga se kod muškaraca i žena u menopauzi preporuča učiniti obrada gornjeg i donjeg dijela gastrointestinalnog sustava radi isključenja moguće zloćudne bolesti. Isto tako, potrebno je isključiti sumnju na neku od upalnih bolesti crijeva te eradicirati infekciju *Helicobacter pylori*, ako se ista dokaže. (1,10,11)

6 Nove smjernice u liječenju anemije uslijed nedostatka željeza

Shvaćajući važnost sideropenične anemije kao velikog javnozdravstvenog problema, brojna društva su se zadnjih godina počela baviti ovim problemom i donijela nove smjernice u liječenju sideropenične anemije u pojedinim skupinama bolesnika.

6.1 Smjernice u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Sideropenična anemija je vrlo česta pojava u ordinaciji liječnika obiteljske medicine, a sukladno tome, danas postoje brojne preporuke za obradu i liječenje takvih pacijenata. Naravno, cilj njihove obrade je otkriti uzrok anemije. Najčešće se takvi pacijenti žale na simptome kao što su umor, slabije podnošenje napora, slabija kosa, slaba koncentracija i upravo su to najčešći razlozi koji ih dovode liječniku obiteljske medicine. Nakon dobro uzete anamneze i fizikalnog pregleda, daljnja obrada uključuje laboratorijske pretrage gdje je najvažniji podatak vrijednost hemoglobina koji omogućava procjenu stupnja anemije. Osim toga, u određivanju tipa anemije pomažu MCH i MCV, zatim feritin koji je pokazatelj zalihe željeza u organizmu, retikulociti koji su pokazatelji aktivnosti koštane srži, C-reaktivni protein (CRP) kao protein akutne faze upale i TSAT (saturacija transferina) koja predstavlja postotak željeza u odnosu na ukupni kapacitet vezivanja željeza, pri čemu su normalne vrijednosti za muškarce 15-50% i žene 12-45%, a računa se prema navedenoj formuli:

$$\text{Saturacija transferina (TSAT)} = \frac{\text{Fe} \times 100}{\text{TIBC}}$$

Prema vrijednosti MCV-a, anemija može biti mikrocitna, normocitna ili makrocitna, a prema vrijednosti MCH-a ona može biti hipokromna, normokromna ili hiperkromna. (12,13)

Osim tih vrijednosti važan je i podatak o vrijednosti feritina koji pokazuje kolike su zalihe željeza u organizmu. U slučajevima kada je njegova vrijednost ispod 30 µg/L, to upućuje na nedostatak željeza, pri čemu je važno otkriti uzrok mogućeg krvarenja. Kod sumnje na krvarenje iz gastrointestinalnog trakta korisna je metoda hemokultaili radi daljnje procjene pacijenta poslati specijalisti gastroenterologije. Kada su vrijednosti feritina 30 µg/L– 100 µg/L važna je nadoknada željeza, a kod vrijednosti feritina > 100 µg/L riječ je o mikrocitnoj anemiji, uzrokovanoj akutnom ili kroničnom upalom, kroničnom bubrežnom bolesti ili malignom bolesti, što zahtijeva daljnu obradu odgovarajućeg specijaliste. (12,13)

U sklopu liječenja ovog tipa anemije ciljani hemoglobin je $Hb > 110 \text{ g/L}$, ali taj ciljani hemoglobin ovisi o spolu, dobi, etničkoj i rasnoj pripadnosti te pridruženim bolestima. Terapija se započinje peroralnim pripravcima željeza, a prvu kontrola crvene krvne slike vrši se nakon četiri tjedna liječenja. Ako je porast hemoglobina za 10 - 20 g /L terapija se nastavlja kroz iduća 2 do 4 mjeseca, a zatim se ponovno provjerava hemoglobin. U slučaju postignute ciljane vrijednosti hemoglobina, terapija se nastavlja kroz još tri mjeseca, a ako nema poboljšanja, onda treba razmisliti o prelasku na parenteralnu terapiju. (12,13)

6.2 Smjernice u liječenju anemije u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima

U kardiovaskularnih bolesnika s anemijom prije se nije pridavala tolika važnost anemiji, međutim danas postoje striktno preporuke za njeno liječenje zbog utjecaja na ishod njihove osnovne bolesti.

Smjernice Europskog kardiološkog društva iz 2016.godine upućuju na važnost probira kardioloških bolesnika na anemiju jer čak 30% bolesnika sa srčanim zatajenjem ima anemiju koja im uvelike utječe na svakodnevni život, odnosno smanjuje kvalitetu života te povećava broj hospitalizacija i smanjuje duljinu preživljenja. Osim toga, anemija može dovesti i do pogoršanja postojeće ishemijske bolesti srca. Uzrok anemije kod ovih bolesnika je najčešće nepoznat, iako postoji nekoliko čimbenika koji mogu utjecati na njen razvoj kao što su lijekovi (ACE-inhibitori, antikoagulantni i antiagregacijski lijekovi), stanje kronične upale ili anemija kronične bolesti. Najveći broj ovih bolesnika su osobe starije životne dobi pa se kod njih prvo moraju isključiti drugi češći uzroci anemije, kao što je krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, posebno ako su na antikoagulantnoj ili antiagregacijskoj terapiji. Inicijalno se kod svih ovih bolesnika u početnoj obradi određuje kompletna krvna slika (KKS), feritin i TSAT. (14,15,16,17)

Kod osobe sa zatajenjem srca, pri kojoj je snižena ejectiveska frakcija (<40%), a ima tešku anemiju svrijednostima hemoglobina 70-80g/L, treba razmišljati o hitnom transfuzijskom liječenju koncentratima eritrocita, dok se liječenje eritropoetinom (koje je u starijim smjernicama bilo predlagano kao moguća opcija) preporučuje jedino u slučajevima istovremeno prisutna teške bubrežne bolesti. Osim toga, kod kardiovaskularnih bolesnika vrlo je važan podatak o statusu željeza koje je u ovih bolesnika iznimno važno ne samo zbog njegove funkcije u hemoglobinu već i zbog visokog sastava željeza u miocitima i njegove uloge u energetskim i biokemijskim putevima miokarda i provodnog sustava srca. Potrebno je odrediti razinu feritina i TSAT pa u slučajevima kada je feritin <100mg/L ili feritin 100-299mg/L uz saturaciju transferina <20%, odmah je preporučeno nadoknaditi željezo intravenskim putem (iv.). (18,19)

Adekvatna terapija ove vrste bolesnika je primjena iv.željeza, koja se pokazala kao terapija koja poboljšava kvalitetu života i funkcionalnu sposobnost osobe, ublažava simptome osnovne bolesti,dok primjena peroralnih pripravaka željeza, čak i u viskom dozama, ne dovodi do kliničkog poboljšanja stanja.(15,20,21)

6.3 Smjernice u liječenju anemije u osoba s kroničnom bubrežnom bolesti

Anemija je jedna od komplikacija kronične bubrežne bolesti (KBB) koja pridonosi lošijem kliničkom ishodu navedene bolesti. Bubrežna bolest često ostaje dugo vremena asimptomatska sve dok glomerularna filtracija ne padne ispod 60 mL/min/1,73m²,isto kao i njena prateća anemija.Prevalencija sideropenije među bolesnicima s KBB kreće se između 24-85% ,a učestalost se povećava s progresijom bolesti. Osobe koje uz KBB imaju i dijabetes, još su u većem riziku za razvoj anemije i bržu progresiju KBB. Najčešći uzrok pojave anemije kod bolesnika s KBB je manjak eritropoetina, a osim njega mogući uzroci su manjak, odnosno poremećaj homeostaze željeza,stanje kronične upale,nutritivni deficit(deficit vitamina B12,folne kiseline),gubitak krvi,skraćeni životni vijek eritrocita te neke druge pridružene bolesti. (22,23,24,25)

Procjena bubrežne funkcije i razine hemoglobina trebala bi se provoditi kod svih bolesnika s kardiovaskularnim bolestima i šećernom bolesti,a osobe s KBB i razinom glomerularne filtracije ispod 60ml/min/1,73m² trebale bi proći skrining na anemiju. To uključuje KKS,pri čemu se gleda vrijednost Hb,apsolutni broj retikulocita te eventualne promjene MCV i MCH-a (iako je anemija vezana uz KBB najčešće po tipu normocitna normokromna) i manjak vitamina B12 i folne kiseline,a posebna pozornost se daje vrijednosti feritina i TSAT-a.Kod smanjene proizvodnje i/ili aktivnosti eritropoetina, anemija je obično hipoproliferativna,na što ukazuje smanjeni apsolutni broj retikulocita.Graničnom vrijednosti feritina u serumu smatra

se vrijednost $<100\mu\text{g/L}$ ili TSAT $<20\%$, što zahtijeva dijagnostičko razlučivanje anemije. Ako je vrijednost feritina u serumu između $100\text{-}300\ \mu\text{g/L}$ za potvrdu nedostatka željeza treba odrediti vrijednost TSAT-a. Kada nalaz pokazuje normalne vrijednosti hemoglobina uz sniženu razinu željeza, to ukazuje na nedostatak željeza, a ako pokazuje sniženu vrijednost hemoglobina i željeza, onda ukazuje na anemiju uslijed nedostatka željeza. Kada nalaz pokazuje snižene vrijednosti hemoglobina uz urednu razinu željeza, onda treba razmišljati o drugim češćim uzrocima anemije kod bolesnika s KBB. Terapiji ovih bolesnika treba pristupiti vrlo individualno. Liječnik osobno na temelju kliničkog stanja bolesnika, stupnja deficita željeza i vremenskog perioda potrebnog da se dosegnu zadovoljavajuće razine uskladištenog željeza, odabire odgovarajuću terapiju. Bolesnike koji nisu ovisni o dijalizi, a imaju uredne vrijednosti laboratorijskih nalaza, treba pratiti i kontrolirati svaka 3 mjeseca. Kada laboratorijski nalazi pokazuju manjak željeza (feritin $<100\mu\text{g/L}$ ili TSAT $<20\%$) ili ukazuju na anemiju uslijed nedostatka željeza, treba započeti sa nadoknadnom terapijom peroralnim ili intravenskim pripravcima željeza, odnosno izvršiti procjenu za liječenje eritropoetinom od strane nefrologa. Kod bolesnika ovisnih o dijalizi, odluku o liječenju donosi nefrolog nadležnog Centra za dijalizu. (25,26,27,28)

6.4 Smjernice u liječenju anemije kao posljedice gastrointestinalnog krvarenja

Gastrointestinalno krvarenje je čest medicinski problem koji se može pojaviti akutno kao hitni slučaj ili češće, kao kronično stanje, uslijed komplikacija mnogih gastrointestinalnih bolesti. Gastrointestinalno krvarenje je najčešći razlog anemije uslijed nedostatka željeza u odraslih muškaraca i žena u postmenopauzi. Stoga bi procjena gastrointestinalnog trakta (GIT) trebala

biti dio dijagnostičkog protokola kod svih bolesnika sa sideropeničnom anemijom. Postoje brojni uzroci krvarenja iz probavnog trakta, ali se procjenjuje da peptički ulkusi čine više od 50% svih uzroka krvarenja. (29,30)

Početna obrada osobe sa GIT krvarenjem uključuje uzimanje dobre anamneze. U anamnezi treba posebno obratiti pozornost na moguće prethodne epizode GIT krvarenja jer 60% osoba s pozitivnom anamnezom krvari iz iste lezije. Treba ispitati moguću prisutnost melene (crna stolica), hematokezije (svježa, crvena krv u stolici) ili hematemeze (povraćanje krvi), osim toga potrebno je temeljito ispitati o lijekovima koje osoba uzima, s posebnim naglaskom na lijekove kao što su nesteroidni antireumatici, antitrombocitni lijekovi, antikoagulansi i kortikosteroidi. Pri fizikalnom pregledu, važno je uočiti znakove hemodinamske nestabilnosti, poput izražene hipotenzije, blijede, hladne i ožnojne kože, tahikardije jer to vodi k pojavi šoka i potencijalno smrtonosnom ishodu. Pri palpaciji trbuha važno je detektirati mjesto najjače boli te moguće znakove akutnog abdomena koji mogu upućivati na perforaciju šupljeg organa, što je također po život ugrožavajuće stanje. Obavezan je i digitorektalni pregled te laboratorijski nalazi, odnosno vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, trombocita, uree, kreatinina, zatim hepatogram, glukoza u krvi (GUK), elektroliti te koagulogram. Uz to radi se elektrokardiografija (EKG) te postavljanje nazogastrične sonde radi procjene boje želučanog sadržaja prije hitne endoskopije. (13,31)

Kada je riječ o krvarenju iz gornjeg dijela probavnog trakta, najčešći uzroci su peptički ulkusi, varikoziteti jednjaka, tumori i Mallory-Weiss sindrom. U slučaju takvog krvarenja terapijski postupak uključuje osiguranje venskog puta putem dvije periferne vene ili centralnog venskog katetera, adekvatne oksigenacije, ne uzimati ništa per os, hipotenziju liječiti kristaloidnim otopinama, a transfuzija dolazi u obzir kada je Hb > 90 g/L u visokorizičnih

bolesnika (npr.osobe starije od 65 godina. ili s ishemijskom bolesti srca) ili kada je Hb < 70 g/L u bolesnika s niskim rizikom. Uz to daje se i inhibitor protonske pumpe (IPP) u maksimalnoj dozi iv. te kod krvarenja iz varikoziteta jednjaka bolus oktreetida 50ugr s nastavkom 50 ugr/satu.Osim toga, važno je zaustaviti krvarenje pri čemu se koriste endoskopske metode i vrši mehanička hemostaza,skleroterapija,hemosprej ili metoda embolizacije, odnosno u krajnjem slučaju se učini operativni zahvat (resekcija,prešivanje mjesta krvarenja).Primjena preparata željeza, osobito oralnog oblika, je prihvatljiva opcija „prvog reda" isključivo za klinički stabilne pacijente s blagom anemijom i bez rizika ponovnog krvarenja, gastrointestinalnih komplikacija ili posljedica,malapsorpcije ili problema s tolerancijom. Kada se koristi iv. željezo, može se očekivati brže poboljšanje stanja Hb i željeza.(13,29,31,32)

Uzroci krvarenja iz donjeg dijela probavnog traktau angi displazije,divertikuli,tumori,hemoroidi te upalne bolesti crijeva. U terapiji ovih stanja osnovu čini endoskopija poput kolonoskopije ili enteroskopije, pri čemu se vrši mehanička hemostaza,polipektomija, odnosno koristi hemosprej. Može se pokušati i metodom embolizacije (metalna spirala) te operativni zahvat (resekcija,prešivanje mjesta krvarenja) kao krajni oblik liječenja. (13)

6.5 Smjernice u liječenju anemije u onkoloških bolesnika

Anemija je prisutna u 30-90% svih onkoloških bolesnika,ovisno o vrsti zloćudne bolesti,vremenu dijagnoze i liječenja,a u 61% pacijenata anemija nije liječena ni u jednoj fazi zloćudne bolesti. Ona uvelike narušava kvalitetu njihova života i simptomi osnove bolesti su izraženiji. U osoba oboljelih od zloćudnih bolesti pridružena anemija povećava smrtnost za

65% u odnosu na one koji nemaju anemiju. Primjerice, prisutnost anemije je povezana s kraćim preživljenjem u bolesnika s karcinomom pluća, cervikouterinim karcinomima, karcinomima glave i vrata, karcinomom prostate, limfomom i multiplim mijelomom. (33,34,35)

Etiologija anemije u onkoloških bolesnika je vrlo složena i komplicirana, a mogući uzroci su krvarenje, infiltracija koštane srži tumorskim tkivom, autoimuna ili lijekovima inducirana hemoliza, depoziti amiloida u koštanoj srži, nutritivni deficit (željezo, vitamin B12, folna kiselina), mijelosupresija uzrokovana kemoterapijom i/ili radioterapijom, itd. Gledano na molekularnoj razini, vrlo važan čimbenik predstavlja hepcidin, kao glavni regulator metabolizma željeza u organizmu. On je kod ovih bolesnika povišen što rezultira blokadom apsorpcije željeza u crijevima te njegove reutilizacije iz rezervi organizma, a to dovodi do smanjene dostupnosti željeza potrebne za normalnu eritropoezu. U skladu s tim, kod osoba sa zloćudnom bolesti možemo naći apsolutni nedostatak željeza ili funkcionalni nedostatak, što utječe na izbor terapije anemije. (36,37)

Pri obradi ovih pacijenata za potvrdu anemije koriste se laboratorijski parametri kao što su broj eritrocita, koncentracija hemoglobina, hematokrit, MCV, MCH, serumsko željezo, UIBC, TIBC, feritin i TSAT. Pri procjeni hemolize gleda se broj retikulocita, koncentracija bilirubina i to nekonjugirane komponente, koncentracija LDH i haptoglobin. Eventualno treba uputiti osobu na punkciju i/ili biopsiju koštane srži radi procjene funkcije koštane srži. U međuvremenu je potrebno provesti dodatnu obradu kojom se traga za drugim mogućim uzrocima anemije, a to uključuje testove za *Helicobacter pylori*, test na okultno krvarenje, parametre bubrežne funkcije, endoskopske pretrage, protutijela povezana s hemolizom, odrediti vrijednost eritropoetina te učiniti slikovnu obradu i ev. druge pretrage. (37)

U liječenju ovih pacijenata treba pristupiti vrlo individualno jer će sam izbor terapije ovisiti o vrsti zloćudne bolesti, vrsti anemije, o bolesniku i dostupnim sredstvima. Prvenstveno treba obratiti pozornost na liječenje i sprječavanje uzroka anemije. Kao terapija koristi se željezo (per os ili iv.), eritropoetin i transfuzija. Prednost se daje iv. pripravcima željeza jer djeluju efikasnije nego oralni pripravci, to jest njima se zaobilazi se učinak hepcidina, postiže se brži odgovor te se izbjegavaju eventualne nuspojave. Preporuke su da se oralni pripravci koriste redovito i pravilno kod bolesnika s apsolutnim manjkom željeza, bez upale. Kod osoba s funkcionalnim manjkom željeza, a ukoliko je vrijednost feritina $< 800 \mu\text{g/L}$ i TSAT $< 20\%$ treba ordinirati terapiju iv. željezom uz eventualnu primjenu eritropoetina. Prema smjernicama National Comprehensive Cancer Network (NCCN), eritropoetin se koristi u slučajevima kada je TSAT 20-50% ,a feritin 30-800 ng/mL, u kombinaciji sa iv. željezom ili ako je TSAT 50-75% ,a feritin viši od 800 ng/mL, kao monoterapija. Prema smjernicama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), eritropoetin je indiciran jedino u bolesnika s KBB na dijalizi i može biti propisan samo od strane nefrologa. Transfuzija se koristi kod hemodinamski nestabilnog pacijenta koji krvari, a za cilj ima korekciju hemodinamske nestabilnosti i očuvanje adekvatne oksigenacije, zatim kod hemodinamski stabilnog pacijenta s kroničnom anemijom bez akutnog koronarnog sindroma gdje je cilj održati hemoglobin na vrijednosti 70-90g/L ili u slučajevima akutnog koronarnog sindroma ili akutnog infarkta miokarda gdje je cilj održati hemoglobin $\geq 100\text{g/L}$ te u slučajevima simptomatske anemije (znakovi anemijske hipoksije kao što su tahikardija, posturalna hipotenzija, tahipnea) s ciljem prevencije simptoma, gdje je željena vrijednost hemoglobina 80-100g/L. (37,39)

6.6 Smjernice Hrvatskog hematološkog društva u liječenju anemije

Prema smjernicama Hrvatskog hematološkog društva u liječenju anemije, svaka osoba sa sniženim vrijednostima hemoglobina zahtjeva obradu s ciljem pronalaska uzroka anemije. Kada su vrijednosti Hb < 120g/L kod muškaraca ili Hb < 100g/L kod žena u menopauzi, navedene vrijednosti mogu upućivati na težu ozbiljniju bolest. Najpouzdaniji test za procjenu rezervi željeza, odnosno definiranje stanja apsolutnog manjka željeza uz odsutnost kronične bolesti je feritin. Vrijednosti feritina < 15µg/L upućuju na apsolutni manjak željeza, dok vrijednosti feritina < 30µg/L kod odraslih upućuju na sideropeniju. Dodatno, eritrocitni parametri (MCV, MCH, RDW) pouzdani su pokazatelji nedostatka željeza u odsutnosti kronične bolesti, hemoglobinopatije, manjka vitamina B12 ili folne kiseline. U slučajevima normocitne anemije potrebno je isključiti druge moguće uzroke, poput manjka folne kiseline, vitamina B12, odrediti vrijednost bilirubina, LDH-a, antieritrocitna protutijela, retikulocite, elektroforezu proteina seruma te se od ostalih pretraga preporuča učiniti serološke testove na celijakiju. Ako su vrijednosti feritina 100 – 299 µg/L uz pridruženu kroničnu bolest te zasićenost transferina ispod 20% ili ako su vrijednosti feritina ispod 100 µg/L, najvjerojatnije se radi o funkcionalnom manjku željeza. Glavni cilj u liječenju ovog tipa anemije je popuniti rezerve željeza u organizmu uz normalizaciju krvne slike, serumskog željeza i transferina.

(38)

Kod hematoloških bolesti postoji pri tome jedna specifičnost, a to je da je u pristupu liječenju anemije uvijek prvo pravilo, započeti liječenje osnovne hematološke bolesti, čime se obično anemija spontano popravlja kako se oporavlja normalna hematopoeza.

7 Terapija sideropenične anemije u skladu s novim smjericama

Temelj liječenja ove vrste anemije je liječenje osnovne bolesti koja je dovela do manjka željeza (npr. menometroragija ili krvarenje iz gastrointestinalnog trakta). Istovremeno je važno korigirati anemiju (normalizacija Hb i serumskog Fe), odnosno popuniti rezerve željeza (ferritin). Pri tome se koriste peroralni ili paranteralni pripravci željeza, eritopoetin te transfuzijsko liječenje. (1)

7.1 Peroralni pripravci

Primjena peroralnih pripravaka je najugodnija i najjeftinija metoda nadoknade željeza za pacijenta. Preporučena doza za odraslu osobu je 100-200mg/dan, obično raspodijeljena u 2-3 doze, odnosno kod djece 3-6mg/kg oralne suspenzije, a najbolja apsorpcija željeza iz tableta postiže se ako ih se uzima natašte. Dodatak vitamina C također poboljšava apsorpciju željeza, dok primjena čaja ili kave ometa apsorpciju željeza u GIT sustavu. Općenito, apsorpcija željeza u GIT-u unesena per os je niska (u prosjeku 10%) pa čak i u uvjetima s nedostatkom željeza, a to je posebno izraženo u upalnim stanjima. Liječenje oralnim pripravcima prosječno traje 3-6 mjeseci nakon uklanjanja uzroka manjka željeza, međutim najčešći razlozi neuspjeha ovog tipa terapije su javljanje nuspojava, neredovito uzimanje lijeka, neodgovarajući lijek ili nedovoljna doza, prekratko trajanje terapije, nesuradljivost bolesnika, itd. Najčešće nuspojave koje se javljaju tijekom liječenja oralnim pripravcima zahvaćaju probavni sustav, poput mučnine, konstipacije, nelagode u epigastriju, metalni okus u ustima, grčevite boli u abdomenu, tamno ili crno obojena stolica, itd. Nuspojave tipično ovisne o dozi i može ih se ublažiti ili izbjeći primjenom manjih doza. Oralni pripravci željeza dostupni u Hrvatskoj su željezov (II)

fumarat,željezov (III) proteinsukcinilat,dekstriferon (kompleks željezovog (III) hidroksida s polimaltozom).(1,2,40,41,42,43,44)

7.2 Parenteralni pripravci

U slučajevima kada je peroralna terapija neučinkovita(npr.malapsorpcija zbog gastrektomije ili resekcije crijeva) ili je nepodnošljiva od strane pacijenta, prelazimo na parenteralnu primjenu terapije odnosno intravensko željezo.Za svakog se pacijenta posebno izračunava potrebna doza,a postoji nekoliko formula od kojih je najčešće korištena Ganzonijeva formula:

$$\text{Doza Fe (mg)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times (\text{ciljni Hb} - \text{aktualni Hb}) \times 0,24 + 500\text{mg}$$

Prema novim smjernicama preporuča se primjena visokodoznih , dugootpuštajućih preparata željeza sa manjim alergogenim potencijalom u odnosu na starije pripravke. Za primjenu ovih novijih visokodoznih parenteralnih preparata željeza, kao što su željezo glukonat, željezova sukroza,željezo karboksimaltoza ili željezo izomaltozid,postoje vrlo jednostavne formule primjene:bez testne doze, jednokratno ili u dvije primjene.

Slobodno željezo, naime, je toksičnopa se učinkovitost ovih pripravaka temelji na stabilnom ugljikohidratnom nosaču koji veže elementarno željezo,omogućava kontrolirano otpuštanje,visoku iskoristivost i sprječava neželjene reakcije. S obzirom na to, ovakvi pripravci se preporučuju pri liječenju anemije u upalnim bolestima crijeva,malignim bolestima,autoimunim bolestima,srčanom zatajenju jer se pokazalo da imaju brojne prednosti u odnosu na peroralne pripravke. Najčešće nuspojave intravenskih pripravaka su bol u

zglobovima i mišićima, mučnina, povraćanje, urtikarija, lokalna flebotromboza i vrlo rijetko anafilaksija. (1,45,46)

7.3 Transfuzijsko liječenje

U slučajevima kada je potrebna brza korekcija anemije, ona se može provesti u obliku transfuzijskog liječenja odnosno intravenoznom primjenom deplazmatiziranih eritrocita. Takav oblik liječenja mora biti dovoljan da bolesnika dovede u stanje u kojem može pričekati učinak nadoknade željeza ili drugih vrsta liječenja anemije. Sama metoda pripreme je zahtjevna i skupa (pripravci tuđe krvi moraju biti provjereni, testirani, kompatibilni, desenzibilizirani). Što se tiče doziranja krvnih pripravaka, upravitelj jedna doza koncentrata eritrocita podiže koncentraciju hemoglobina za 7-10g/L. S ovim oblikom liječenja treba biti posebno oprezan obzirom na moguće reakcije, inkompatibilnost, alergijske reakcije i dugotrajnu senzibilizaciju. U slučaju politransfuzija treba razmišljati i o potencijalnoj opasnosti preopterećenja željezom. (1,37). Stoga sve novije smjernice preporučuju izbjegavanje transfuzijskog liječenja osim u slučajevima jasnih vitalnih indikacija.

8 Rasprava

U svakodnevnoj praksi, anemija se najčešće definira kao stanje snižene vrijednosti hemoglobina. Ona je uglavnom znak neke druge osnovne bolesti. Najčešća anemija u populaciji je anemija uslijed nedostatka željeza. Željezo je kao mikronutrijent, sastavni dio molekule hemoglobina i igra bitnu ulogu u prijenosu kisika u organizmu. U fiziološkim uvjetima postoji ravnoteža između tri važna čimbenika u metabolizmu željeza, a to su apsorpcija željeza, transport željeza i njegovo skladištenje u ljudskom organizmu. U praksi razlikujemo apsolutni i funkcionalni manjak željeza što procjenjujemo na temelju laboratorijskih parametara, poput feritina i TSAT-a. Međutim, feritin kao reaktant akutne faze, dobar je parametar, ali treba biti oprezan u pacijenata s upalom, odnosno povećanim vrijednostima CRP-a. MCV kao jedan od parametara za određivanje tipa anemije, pouzdan je i široko korišten u praksi, ali je relativno kasni indikator u pacijenata koji aktivno ne krvare. (47)

Prema različitim smjernicama osnovu liječenja sideropenične anemije čine preparati željeza. U većini slučajeva terapija se započinje s peroralnim pripravcima, iako se zna da se na taj način apsorbira samo oko 10% uzetog željeza te da može biti popraćeno nuspojavama, posebno gastrointestinalnog sustava. Pri tome potrebno je 2-3 tjedna da hemoglobin počne rasti, dva mjeseca je potrebno da se vrati u normalne vrijednosti, a šest mjeseci da se popune i obnove zalihe željeza.

Intravensko željezo se koristi onda kada postoje kontraindikacije ili neadekvatan odgovor organizma na primjenu peroralnih pripravaka željeza. Ovaj oblik željeza primjenjiv sam ili u kombinaciji s eritropoetinom (pogotovo prema smjernicama liječenja anemije u kroničnim bubrežnim ili zloćudnim bolestima). Parenteralno željezo osobito je korisno u teškim oblicima

anemije koja je praćena gubitkom krvi a u svrhu izbjegavanja transfuzije krvi i svih njenih mogućih posljedica. Isto tako, koristi se i u stanjima kada je potrebna brza i efikasna korekcija anemije, jer koncentracija hemoglobina počinje rasti unutar nekoliko dana od primjene. Prema novim smjernicama, intravensko željezo primjenjuje se za lijećenje anemije u različitim autoimunim bolestima, upalnim bolestima crijeva, kroničnoj bubrežnoj bolesti, srčanim bolestima i zloćudnim bolestima, jer u tim stanjima peroralni pripravci pogoduju lokalnom upalnom odgovoru, a istodobno su se pokazali neučinkoviti. Moderni parenteralni pripravci željeza postaju sve sigurniji i učinkovitiji oblici lijećenja, ali i dalje postoji strah od njihove primjene zbog mogućih hipersenzitivnih reakcija, ili još nepoznatih dugoročnih djelovanja iako su studije pokazale da su reakcije anafilaksije rijetkost u praksi. (47,48,49,50)

9 Zaključak

Danas je u medicini sve veća težnja k personaliziranom, odnosno individualnom pristupu bolesniku. Stoga, sve veći broj društava donosi smjernice za liječenje različitih bolesti pa tako i anemije, kao velikog javnozdravstvenog problema, posebice zemalja u razvoju. Anemija je najčešće simptom nekog drugog stanja, a ne zasebna bolest. Sideropenična anemija je najčešća vrsta anemije u populaciji koja se javlja u svim dobnim skupinama, a najosjetljivije skupine su djeca i žene generativne dobi. Ukoliko anemija predugo traje, može dovesti do oštećenja brojnih organa, a ima i negativan utjecaj na kvalitetu života. U njenoj terapiji osnovu čine preparati željeza, peroralni ili intravenski, pri čemu svaka vrsta pripravka ima i prednosti i nedostake, ovisno o indikaciji za koju se primjenjuju. Dakle, smjernice imaju svrhu brže i točnije dijagnostike vrste anemije i odabira adekvatnog načina liječenja.

10 Sažetak

Anemija je riječ grčkog porijekla što znači beskrvnost. Prema kriterijima WHO, anemija je stanje u kojem je vrijednost Hb <130g/L kod muškaraca, a kod žena vrijednost Hb <120g/L. U klasifikaciji anemije najčešće se koriste dvije klasifikacije, patofiziološka i morfološka klasifikacija. Najčešća vrsta anemije u populaciji je anemija uslijed nedostatka željeza ili sideropenična anemija, koja uglavnom nastaje zbog gubitka krvi ili povećanih potreba organizma za željezom. Adekvatna dijagnoza ovog stanja se postiže uzimanjem dobre anamneze, fizikalnog pregleda i laboratorijskih nalaza, pri čemu treba posebno obratiti pozornost na vrijednosti serumskog feritina i TSAT-a. Prema novim smjernicama terapijsku osnovu čine preparati željeza, posebice intravenski pripravci, dok se u nekim stanjima koriste i eritropoetin te transfuzijsko liječenje.

11 Summary

Anemia is the Greek-origin word and it means 'without blood'. According to the WHO criteria, anemia is a condition in which the value of hemoglobin is less than 130g /L for men and less than 120g/L for women. Anemia is classified by pathophysiology or morphology. The most common type of anemia in the population is the iron deficiency anemia or sideropenic anemia, which is mainly due to blood loss or increased iron requirements. For diagnosis it is important to take a good medical history, physical examination and laboratory findings, especially the values of serum ferritin and TSAT. According to the new guidelines, the treatment options include iron preparations, especially intravenous preparations, while in some conditions erythropoietin and transfusion therapy are used.

12 Literatura

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Četvrto promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008
2. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med* 2015;372(19):1832-1843
3. World Health Organisation. Worldwide Prevalence of Anaemia. 1993-2005. WHO,2008.
4. D. Pulanić, A. Včev: Anemija- jedna od najčešćih bolesti ili znakova bolesti u medicini, Medicinski fakultet, Osijek, 2014.
5. Labar B., Hauptmann E. i sur.: Hematologija, Školska knjiga, Zagreb, 1998.
6. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camashella C. Two or tango: regulation of mammalian iron metabolism. *Cell* 2010;142:24-38.
7. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hcpidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood* 2016;127:2809-2813.
8. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116(23):4754-4761.
9. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013;161:639-648.
10. McLoughlin MT, Tham TC. Long-term follow-up of patients with iron deficiency anaemia after a negative gastrointestinal evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:872-6.
11. Sidhu R, Sanders DS, Morris AJ, et al. Guidelines on small bowel enteroscopy and capsule endoscopy in adults. *Gut* 208; 57:125-36.

12. Sharran Grey, Helen Wright, Muhammad Athar. Management of anaemia in primary care pathway NHS foundation trust. Bolton NHS version1 ate Nov; 2015. Dostupno na: <https://nhsbtbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/14681/bolton-anaemia-management-in-primary-care-pathway-final-december-2015.pdf>
(Pristupljeno: 01.06.2019.)
13. Marković Bergman B, Gabrić I.D., Rogulj Mandac I. isur. Anemija dijagnosticiranje i liječenje u različitim skupinama bolesnika, Zagreb: Sandoz; 2019.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. 2016;37(27):2129-200
15. Qaseem A, Humphrey LL, Fitterman N, et al. Treatment of Anemia in Patients With Heart Disease: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2013;159:770–779.
16. Muzzarelli S, Pfisterer M. TIME Investigators. Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina. Am Heart J 2006; 152:991–996
17. Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37 (27): 2129-2200
18. Kansagara D, Dyer E, Englander H, Fu R, Freeman M, Kagen D. Treatment of anemia in patients with heart disease: a systematic review Ann Intern Med. 2013; 159(11):746
19. McMurray J.J.V, Anand I.S., Diaz R et al. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED- HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity–mortality trial. Eur J of Heart Failure 2009; 11: 795–801
20. Andrew J. Stewart Coats, Intravenous ferric carboxymaltose for heart failure with iron deficiency. Eur J Heart Fail, 2017; 20: 134–135.

21. Lewis GD, Malhorta R, Hernandez AF et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. JAMA.2017;317(19):1958-1966
22. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK i sur. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. Curr Med Res Opin. 2004;20:1501–10.
23. Mechanisms of Anemia in CKD-Jodie L. Babittcorresponding author and Herbert Y. Lin, J Am Soc Nephrol. 2012 Sep 28; 23(10): 1631–1634
24. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/anemia> (Pristupljeno: 04.06.2019.)
25. Schmidt RJ, Dalton CL. Treating anemia of chronic kidney disease in the primary care setting: cardiovascular outcomes and management recommendations. Osteropath Med Prim Care. 2007; 2;1:14.
26. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco i sur. The Irone CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. Am J Hematol. 2017;92:1068-78.
27. Coyne DW, Goldsmith D, Macdougall IC. New options for the anemia of chronic kidney disease. Kidney Int. Suppl. 2017;7:157–63.
28. Fishbane S, Spinowitz B.Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. Am J Kidney Dis. 2018;71:423-35.
29. Mearin, F., Lanas, Á., Bujanda, L., Canelles, P., Cotter, J., Hervás, A et al. Open questions and misconceptions in the diagnosis and management of anemia in patients with gastrointestinal bleeding. Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan;41(1):63-76.

30. Hale Akpınar , Mustafa Çetiner , Satish Keshav , Necati Örmeci , Murat Törüner.
Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease and gastrointestinal bleeding: iron deficiency anemia working group consensus report. *Turk J Gastroenterol.* 2017 Mar;28(2):81-87.
31. Saltzman JR. Approach to acute upper gastrointestinal bleeding in adults. 2018 UpToDate.
32. Rustemović N, Pulanić R i sur. Algoritmi u gastrointestinalnoj endoskopiji i endoskopskom ultrazvuku: Kvaliteta u gastrointestinalnoj endoskopiji. 2015. Medicinska naklada
33. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Ludwig H1, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, Schneider M, Schrijvers D. *Eur J Cancer.* 2004 Oct;40(15):2293-306.
34. Patient-reported outcomes in hematology: is it time to focus more on them in clinical trials and hematology practice. Efficace F. *J sur. Blood,* 2017, Aug 17;130(7)
35. Caro i sur. Anemia as independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic , quantitative review. *Cancer* 2001;15;91(12):2214-21.
36. Aapro M, Osterborg A, Gascon P, Ludwig H, Beguin Y: Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol.* 2012, 23: 1954-1962. 10.1093/annonc/mds112.
37. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. Jeffrey A. Gilreath i sur. *American Journal of Hematology,* Vol. 89, No. 2, February 2014

38. Radman I, Vodanović M, Mandac Rogulj I, Roganović J, Petranović D, Valković T, i sur.. Smjernice Hrvatskog društva za hematologiju HLZ-a i KROHEM-a za zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza. Liječnički vjesnik [Internet]. 2019. (pristupljeno 21.06.2019.) ;141(1-2):1-13. doi: 10.26800/LV-141-1-2-1
39. GM Rodgers et al, Journal of the National Comprehensive Cancer Network, May 2012, vol 10, No 5
40. Disler PB, Lynch SR, Charlton RW, Torrance JD, Bothwell TH, Walker RB, et al. The effect of tea on iron absorption. Gut. 1975;16:193–200.
41. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Lijekovi. HEFEROL 300 mg tvrde kapsule. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Heferol-350mg-tvrde-kapsule/11703/> (Pristupljeno: 10.06.2019.)
42. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Lijekovi. LEGOFER 40 mg/15 ml oralna otopina. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Legofer40-mg-15-ml-oralna-otopina/12008/> (Pristupljeno: 10.06.2019.)
43. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Lijekovi. FERRUM SANDOZ 50 mg/5 ml oralna otopina. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ferrum-Sandoz-50-mg-5-ml-oralna-otopina/12087/> (Pristupljeno: 10.06.2019.)
44. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Lijekovi. FERRUM SANDOZ 100 mg tablete za žvakanje. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ferrum-Sandoz-100-mg-tablete-za-zvakanje/12086/> (Pristupljeno: 10.06.2019.)

45. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficiency and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion* 2014;54:306-15.
46. Rampton DFJ, Folkersen J, Fishbane S, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014;99:1671-6.
47. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF: Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload, *J Clin Pathol* 64(4):287–296, 2011.
48. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(11):2075-84
49. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:269-77.
50. Reinisch W, Chowers Y, Danese S, et al. The management of iron deficiency in inflammatory bowel disease – an online tool developed by the RAND/UCLA appropriateness method. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1109-18.

13 Životopis

Marko Sičenica, rođen je 02. rujna 1993. godine u Splitu. Osnovnu školu „Stobreč“ pohađao je u Stobreču. Srednjoškolsko obrazovanje nastavio je u Zdravstvenoj školi Split (2008-2012) gdje smjer fizioterapeutske tehničar kroz sve četiri godine završio s odličnim uspjehom. Godine 2013. upisao je Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci, kao redoviti student. Aktivno se služi engleskim jezikom.