

## Влияние анемии на течение сердечно-сосудистых заболеваний

Будневский А. В., Овсянников Е. С., Редька А. В.

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. Воронеж, Россия

Анемия, определяемая согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, как снижение уровня гемоглобина <130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение уровня гемоглобина на 10 г/л увеличивает риск смертности от коронарной патологии. В обзоре описаны основные патофизиологические механизмы связи анемии и заболеваний сердечно-сосудистой системы, кратко приводятся результаты сравнительно недавних исследований в этой области, рассматривается их значение в клинической практике.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, анемия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 64–68  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-64-68>

Поступила 05/10-2015

Принята к публикации 10/11-2015

### The influence of anemia on cardiovascular disease course

Budnevsky A. V., Ovsyannikov E. S., Red'ka A. V.

N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

Anemia, defined by WHO guidelines as a decrease of hemoglobin level <130 g/L in men and 120 g/L in women, is an independent risk factor for cardiovascular diseases. Hemoglobin level decrease by 10 g/L does increase risk of death from coronary pathology. The review focuses on the key pathophysiological mechanisms of anemia relation with cardiovascular diseases, the results briefly introduced, of comparably

recent studies in this field, and their significance is treated for clinical practice.

**Key words:** cardiovascular diseases, anemia.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 64–68  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-64-68>

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭСА — эритропоэз-стимулирующие агенты, NYHA — New York Heart Association, RDW — red cell distribution width.

Согласно статистическим данным, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из наиболее значимых проблем современного здравоохранения во всех странах, в т.ч. в России. Сердечно-сосудистая патология остается главной причиной смертности населения трудоспособного возраста. Развитие ССЗ ассоциировано с образом жизни и связанными с ним факторами риска, к которым относятся артериальная гипертензия (35%), гиперхолестеринемия (23%), курение (17%), ожирение (12,5%), употребление алкоголя (11%) и гиподинамия (9%) [1]. Существуют прогностические маркеры для определения пациентов с высоким риском смерти от коронарной патологии, такие как мозговой натрийуретический пептид, тропониновый тест, миелопероксидаза. В результате проведенных исследований была выявлена связь между изменениями в картине крови и риском ССЗ [2].

Гемореологические изменения могут ассоциироваться с нарушениями тканевой перфузии [2, 3]. На реологию крови оказывают воздействие сочетание нескольких факторов: гемодинамические, вызванные изменением характеристик крови при ее движении; внутрисосудистая агрегация форменных элементов крови; клеточные факторы, обусловленные модифицированием свойств форменных элементов, в основном эритроцитов, и изменениям их концентрации, а также плазменные и внешние факторы. Увеличение количества лейкоцитов, высокое содержание фибриногена в плазме, повышенный уровень гематокрита увеличивают сопротивление току крови. Анемия — главная причина гипоксии вследствие снижения концентрации гемоглобина, повышения продукции эритропоэтина, снижения сродства гемоглобина к кислороду за счет увеличения 2,3-дифосфоглицерата [4].

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (473) 263-81-30

e-mail: ovses@yandex.ru

[Будневский А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Овсянников Е. С.\* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Редька А. В. — ординатор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии].

Длительно существующая анемия может сопровождаться расширением левых отделов сердца [5, 6]. Со стороны сердечно-сосудистой системы развиваются компенсаторные изменения, такие как тахикардия, увеличение сердечного выброса, расширение кровеносных сосудов, что в результате способно увеличить тканевую перфузию с одной стороны, но при этом также повышается вероятность развития окислительного стресса [6]. Большое количество артерий подвергается дилатации, в результате чего формируются артериовенозные шунты. Гипоксическая дилатация кровеносных сосудов возникает в результате выброса гипоксических метаболитов и действия эндотелий-релаксирующего фактора [7]. Тканевая гипоксия и изменение характера кровотока, вызванные сниженным уровнем гемоглобина, могут играть атерогенную роль. Сердечно-сосудистые осложнения, возникающие на фоне анемии, развиваются в результате перегрузки сердца объемом, расширения полостей сердца, клапанной недостаточности и сердечной недостаточности (СН) с увеличенным сердечным выбросом [8].

Согласно статистическим данным, СН является достаточно редким осложнением у больных с анемией, и может развиваться при уменьшении концентрации гемоглобина на  $\geq 50$  г/л [6]. Гораздо чаще анемия является сопутствующей патологией по отношению к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, которые осложняются СН, и ассоциируется со снижением толерантности к физической нагрузке, высокой частотой госпитализации, ухудшением качества жизни и высоким риском смертности от коронарной патологии.

Известно, что чаще анемия имеет место у пожилых женщин с наличием таких заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий и хроническая почечная недостаточность, при этом достоверно повышается риск летальных исходов у данной категории пациентов [9]. Распространенность анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) существенно различается: от 4,1% до 61%. Такой разброс объясняется неоднородностью контингента больных: пол, возраст, сопутствующая патология, функциональный класс СН (NYHA), а также с различными критериями диагностики анемии [10, 11]. Многие исследования подтверждают возможность наличия анемии у пациентов без отрицательного воздействия на деятельность сердца, с сохраненной фракцией выброса [12, 13].

Как правило, у пациентов с СН определяется нормохромная нормоцитарная анемия со сниженным содержанием ретикулоцитов [14]. Витамин В<sub>12</sub>-дефицитная, фолиеводефицитная и желездефицитная анемия также может иметь место у пациентов с СН. Нехватка витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты может вызывать мегалобластную анемию.

Основными факторами риска развития В<sub>12</sub>-дефицитной анемии являются вегетарианская диета, резекция желудка в анамнезе или заболевания терминального отдела подвздошной кишки. Дефицит фолиевой кислоты может быть связан с диетой, злоупотреблением алкоголем, а также с заболеваниями тонкого кишечника [15]. Дефицит железа в организме чаще всего обусловлен анорексией, недостаточным содержанием железа в пище и гастропатиями, в т.ч. аспирин-индуцированными [16].

Почечная дисфункция, активация нейрогуморальных механизмов и влияние противовоспалительных цитокинов могут привести к развитию анемии хронических заболеваний с нарушением утилизации железа, снижением выработки эритропоэтина и подавлением функции костного мозга [16]. Нарушение пролиферации, дифференцировки, мобилизации и включения железа в гемопоэтические стволовые клетки отрицательно влияет на функцию костного мозга [17]. Снижение перфузии почек у больных ХСН ведет к ишемии почечной ткани, повышению продукции эритропоэтина. На фоне дисфункции почек происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, стимулируется выработка ангиотензина II, который в свою очередь способствует усиленной выработке эритропоэтина и пролиферации клеток-предшественников эритроидного ростка костного мозга [18]. Однако костный мозг в результате воздействия на него провоспалительных цитокинов перестает быть чувствителен к эритропоэтину. В результате действия провоспалительных цитокинов снижается количество железа, доступного для эритропоэза, уменьшается количество ферропортина (трансмембранного транспортера железа) и увеличивается количество гепсидина. Гепсидин уменьшает реабсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке, препятствует выходу железа из макрофагов и снижает способность красного костного мозга его усваивать. Концентрация провоспалительных цитокинов, в т.ч. фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), увеличивается при СН и обратно коррелирует с уровнем гемоглобина [18]. У пациентов с ХСН гемодилюция вносит свой вклад в развитие анемии. У пациентов с анемией снижена вязкость крови, снижено общее периферическое сопротивление сосудов в результате оксид азота-опосредованной вазодилатации. Снижение артериального давления является причиной нейрогуморальной активации с повышением симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой активности, приводит к недостаточной перфузии почек и расширению внеклеточного пространства. Учитывая вышеизложенное можно предположить, что анемия ухудшает прогноз у пациентов с ХСН в результате снижения поступления кислорода к миокарду,

ремоделирования желудочков, нейрогуморальной перестройки, действия провоспалительных цитокинов и в некоторых случаях развития почечной недостаточности. Вероятно, анемия является одновременно и посредником, и маркером неблагоприятного исхода при ХСН [19, 20].

Медикаментозная терапия в этих случаях включает в себя препараты железа, фолиевую кислоту, переливание крови и применение эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА). ЭСА могут рассматриваться в качестве дополнительной терапии у пациентов с ХСН, т.к. в результате действия этих препаратов повышается концентрация гемоглобина, увеличивается фракция выброса левого желудочка, снижается функциональный класс ХСН, уменьшается доза диуретиков и замедляется ремоделирование левого желудочка [20-24]. Препараты эритропоэтина обладают противоапоптозным действием, необходимым для выживания кардиомиоцитов в условиях ишемии [25]. Однако в результате проведенных исследований было отмечено, что ЭСА могут повышать риск сердечно-сосудистых событий [25-27].

Доказано, что лечение препаратами железа значительно улучшает прогноз пациентов с ХСН. Было отмечено, что внутривенное введение железа является крайне важным при низком содержании ферритина в плазме крови  $<100$  мкг/л [28]. Главный вопрос, который требует ответа, какой уровень гемоглобина считать целевым, т.к. существует риск повышения артериального давления при более высоких цифрах гемоглобина. Переливание эритроцитарной массы должно рассматриваться только в случае тяжелой анемии.

Одновременное наличие анемии, ХСН и хронической болезни почек (ХБП) образуют патологический треугольник, который принято называть “кардиоренальным анемическим синдромом” [29, 30]. Наличие даже легкой степени анемии и ХБП связано с ростом риска смерти у лиц, у которых в анамнезе имели место инфаркт миокарда, ХСН, стенокардия, гипертрофия левого желудочка, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии [31]. ХБП приводит к анемии вследствие нескольких причин, среди которых основной является недостаточный синтез эритропоэтина, связанный с тубулоинтерстициальным фиброзом, сосудистой облитерацией [32].

Анемия является известным фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) и нередко встречается у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [33-35]. Некоторые исследования доказывают неблагоприятное влияние анемии на течение острого инфаркта миокарда [36, 37]. Сниженная способность транспорта кислорода при анемии приводит к компенсаторному увеличению частоты сердечных сокращений, в результате чего сокращается время миокардиальной перфу-

зии в диастолу [37]. Несколько исследований здоровых лиц и пациентов с сосудистыми заболеваниями показали связь между ростом гематокрита и повышенным риском развития ИБС, однако это требует дальнейшего изучения, т.к. есть данные, подтверждающие обратную корреляционную зависимость между уровнем гематокрита и вероятностью сердечной смерти у больных ИБС [38].

У пациентов с ИБС анемию чаще всего диагностируют при госпитализации в стационар. По данным проведенных исследований снижение уровня гемоглобина на  $\leq 20$  г/л ассоциировалось с повышенным риском смертности от всех причин или с развитием кардиогенного шока у пациентов с ОКС [38]. Основными причинами анемии были кровопотери, гемодилюция, почечная недостаточность, воспалительные реакции в ответ на инфаркт миокарда [39]. Вероятнее всего, незначительное снижение уровня гемоглобина имеет положительный эффект за счет снижения вязкости крови, но умеренное и выраженное снижение гемоглобина увеличивает миокардиальную ишемию и вызывают нейрогуморальные реакции, что сопровождается ухудшением прогноза [39]. Анемия является независимым фактором риска СН при ОКС [40].

Отмечено, что распределение эритроцитов по ширине (RDW — red cell distribution width), отражающее средний объем эритроцитов, является одним из диагностических параметров дефицита железа, витамин В<sub>12</sub>-дефицитной и фолиеводефицитной анемии [40]. У больных стабильной ИБС RDW повышена, что объясняют частым наличием сопутствующей патологии: сахарный диабет, СН, фибрилляция предсердий, ХБП [41]. Увеличение RDW ассоциируется с нарушением микрососудистой перфузии, что может приводить к развитию гипоксии даже у больных без явной анемии. В нескольких работах сообщалось, что RDW являлось независимым предиктором смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда или инсульт [41].

При анализе результатов исследования [42] была определена взаимосвязь между концентрацией гемоглобина и возможными коронарными событиями у женщин с эпизодами болей в грудной клетке, у которых не было указаний на наличие в анамнезе инфаркта миокарда, СН. Авторы предположили, что не существует достоверной корреляции между уровнем гемоглобина и выраженностью атеросклеротических изменений в коронарных артериях. Было отмечено, что медикаментозная коррекция анемии должна обязательно проводиться у больных ИБС с симптомами стенокардии при уменьшении концентрации гемоглобина  $\leq 90$ -100 г/л [42].

Нормоцитарная анемия достаточно широко распространена у пациентов с гипертонической болезнью. При этом у больных с неконтролируе-

мой гипертензией были обнаружены более низкие значения уровня гемоглобина, в сравнении с группой, получавшей антигипертензивные препараты. С другой стороны, у пациентов с анемией отмечались более высокие цифры систолического артериального давления, и наблюдалась тенденция к увеличению диастолического давления, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гемоглобина [43].

Что касается изменений на электрокардиограмме, при анемии нередко наблюдается депрессия сегмента ST, инверсия зубца T, увеличение интервала QT и снижении амплитуды комплекса QRS. Интервал QT, превышающий по длительности 450 мс, является предиктором желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. Патофизиологическая связь между анемией и удлиненным интервалом QT вероятнее всего можно объяснить неадекватной доставкой кислорода и гипоксией кардиомиоцитов. У пациентов с низкими уровнями гемоглобина, железа в плазме крови, и повышенной общей железосвязывающей способностью сыворотки чаще развиваются желудочковые нарушения ритма [44].

Нарушения мозгового кровообращения являются одной из ведущих причин инвалидности и смертности у взрослого населения, и имеют широкое распространение в популяции с высокой долей людей пожилого возраста. Общий анализ крови является важным методом обследования пациентов, перенесших инсульт. Снижение гематокрита служит причиной гипоксии и ишемии головного мозга. Увеличение скорости кровотока и турбулентный ток крови при анемии вызывают миграцию тромба, что сопровождается высоким риском эмболии. По данным проведенных исследований анемия являлась одним из основных предикторов летального исхода у пациентов, перенесших ишемический или геморрагический инсульт. При концентрации

гемоглобина в пределах 100–120 г/л перфузия головного мозга остается адекватной. Несколько недавних исследований были посвящены оценке влияния высокого уровня гематокрита на риск возникновения инсульта [45]. Было доказано, что пациенты с повышенной вязкостью крови чаще подвержены риску возникновения острой сосудистой патологии. Пациенты с уровнем гематокрита, не превышающим 45%, имеют лучшую выживаемость среди пациентов, перенесших инсульт [45].

С учетом вышеизложенного, анемия увеличивает заболеваемость и смертность от ССЗ вследствие активации компенсаторных механизмов в ответ на развитие гипоксии, таких как увеличение сердечного выброса, может стать причиной развития гипертрофии левого желудочка, прогрессирующей СН.

Основные механизмы анемии у пациентов с СН связаны с почечной дисфункцией, усилением симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гемодилюцией, абсолютным или относительным дефицитом железа, дисрегуляцией продукции и активности эритропоэтина, повышением уровня провоспалительных цитокинов, дефицитом витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты.

Наличие анемии связано с высоким риском смерти у пациентов с любой формой сердечно-сосудистой патологии. Анемия становится одной из основных терапевтических мишеней у таких больных. Ранняя диагностика, мониторинг и лечение анемии играют решающую роль в прогнозе выживаемости таких пациентов. Но не стоит забывать о возможных неблагоприятных эффектах терапии, таких как артериальная гипертензия, повышение вязкости крови, протромботический эффект. Режимы терапии, дозы применяемых препаратов, целевые уровни гемоглобина требуют дальнейшего изучения, и могут стать объектом последующих исследований.

## Литература

1. Lipgic E, Asselbergs FW, van der Meer P, et al. Anaemia predicts cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *Netherlands Heart J* 2005; 13: 254-8.
2. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, et al. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: 585-93.
3. Anderson J, Glynn LG, Newell J, et al. The impact of renal insufficiency and anaemia on survival in patients with cardiovascular disease: a cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2009; 9: 51-8.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *JACC* 2013; 62: 147-239.
5. Upadhyay B, Ntim W, Brandon Stacey R, et al. Prolongation of QTc intervals and risk of death among patients with sickle cell disease. *Eur J Haematol* 2013; 91: 170-8.
6. Anker SD, Voors A, Okonko D, et al. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction: data from the OPTIMAAL trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 1331-9.
7. Young JB, Abraham WT, Albert NM, et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry. *Am J Cardiol* 2008; 101: 223-30.
8. Turner SJ, Ketch TR, Gandhi SK, et al. Routine hematologic clinical tests as prognostic markers in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 155: 806-16.
9. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006; 113: 2454-61.
10. Berry C, Hogg K, Norrie J, et al. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: a hospital cohort study. *Heart* 2005; 91: 907-13.
11. Detterich J, Noetzel L, Dorey F, et al. Electrocardiographic consequences of cardiac iron overload in thalassemia major. *Am J Hematol* 2012; 87: 139-44.
12. Westenbrink BD, Voors AA, de Boer RA, et al. Bone marrow dysfunction in chronic heart failure patients. *Eur J Heart Failure* 2010; 12: 676-84.
13. Anand S. Anemia and chronic heart failure. *JACC* 2008; 52: 501-11.
14. Kazory T, Ross EA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure. *JACC* 2009; 53: 639-47.
15. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013; 34: 816-29.
16. Ruifrok WPT, Qian C, Silljé HH, et al. Heart failure associated anemia: bone marrow dysfunction and response to erythropoietin. *J Molec Med* 2011; 89: 377-87.
17. Pakbaz Z, Wun T. Role of the hemostatic system on sickle cell disease pathophysiology and potential therapeutics. *Hematol/Oncol Clin North Am* 2014; 28: 355-74.

18. Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F, et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J* 2006; 152: 9-15.
19. Zeng YJ, Liu GF, Liu LP, et al. Anemia on admission increases the risk of mortality at 6 months and 1 year in hemorrhagic stroke patients in China. *J Stroke and Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 1500-5.
20. Singh K, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *New Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
21. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *New Engl J Med* 2006; 355: 2071-84.
22. Jie KE, Verhaar MC, Cramer MJM, et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol* 2006; 291: 932-44.
23. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, et al. Intravenous iron reduces NT-Pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *JACC* 2007; 50: 1657-65.
24. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, et al. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol* 2008; 21: 236-42.
25. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J* 2014; 35: 2468-76.
26. Locatelli F, Pozzoni P, del Vecchio L, et al. Effect of anemia on left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Eur J Heart Failure Supplements* 2006; 2: 207-12.
27. Crary SE, Troendle S, Ahmad N, et al. Traditional laboratory measures of cardiovascular risk in hereditary spherocytosis. *Pediatric Blood and Cancer* 2010; 55: 684-9.
28. Bindra K, Berry C, Rogers J, et al. Abnormal haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *QJM* 2006; 99: 851-62.
29. González-Ferrer JJ, García-Rubira JC, Balcones DV, et al. Influence of hemoglobin level on in-hospital prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Revista Esp de Card* 2008; 61: 945-52.
30. Kurek T, Lenarczyk R, Kowalczyk J, et al. Effect of anemia in high-risk groups of patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2010; 105: 611-8.
31. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, et al. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010; 31: 50-8.
32. Steinvil M, Banai S, Leshem-Rubinow E, et al. The development of anemia of inflammation during acute myocardial infarction. *International J Cardiol* 2012; 156: 160-4.
33. Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. *Texas Heart Institute J* 2013; 40: 17-29.
34. Archbold RA, Balami D, Hajiri AA, et al. Hemoglobin concentration is an independent determinant of heart failure in acute coronary syndromes: cohort analysis of 2310 patients. *Am Heart J* 2006; 152: 1091-5.
35. Osadnik T, Strzelczyk J, Hawranek M, et al. Red cell distribution width is associated with long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013; 13: 113-8.
36. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008; 117: 163-8.
37. Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurolog Sci* 2009; 277: 103-8.
38. Arant CB, Wessel TR, Olson MB, et al. Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute women's ischemia syndrome evaluation study. *JACC* 2005; 43: 2009-14.
39. Schilling RF, Gangnon RE, Traver MI. Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis. *J Thrombosis and Haemost* 2008; 6: 1289-95.
40. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005; 111: 2042-9.
41. Wilfred NC, Woodman R, DePasquale C. Prevalence and correlates of anaemia in essential hypertension. *Clin Experim Pharmacol Physiol* 2008; 35: 1461-4.
42. Freudenberger RS, Carson JL. Is there an optimal hemoglobin value in the cardiac intensive care unit? *Curr Opin Critic Care* 2005; 9: 356-61.
43. Marketou M, Patrianakos A, Parthenakis F, et al. Systemic blood pressure profile in hypertensive patients with low hemoglobin concentrations. *International J Cardiol* 2010; 142: 95-6.
44. Bindra K, Berry C, Rogers J, et al. Abnormal haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *QJM* 2006; 851-62.
45. Diamond PT, Gale SD, Evans BA. Relationship of initial hematocrit level to discharge estimation and resource utilization after ischemic stroke: a pilot study. *Archiv Physical Medicine and Rehabilitation* 2005; 84: 964-7.