

심부전 환자의 빈혈과 사망률 및 재입원 간의 관계에 대한 통합적 고찰

손연정¹ · 김보환²

¹ 중앙대학교 적십자간호대학 교수, ² 가천대학교 간호대학 부교수

Anemia as a Risk Factor of Mortality and Rehospitalization in Patients with Heart Failure : An Integrative Review

Son, Youn-Jung¹ · Kim, Bo-Hwan²

¹ Professor, Red Cross College of Nursing, Chung-Ang University, Seoul, Korea

² Associate Professor, College of Nursing, Gachon University, Incheon, Korea

Purpose: Heart failure (HF) is considered an important medical burden with rehospitalization and mortality. Anemia is a major risk factor associated with the severity of HF. To improve the understanding of the impact of anemia in the population with HF, we explored the prevalence of anemia, its guidelines, relationship between anemia and mortality or rehospitalization, and limitation of reviewed papers of various populations with HF.

Method: We used Whittemore and Knaff's integrative review methodology (2005), and thirty research papers were analyzed. PubMed, CINAHL, Cochrane, PsychInfo, Embase, Web of Science were searched for papers published between January 1960–June 2018. **Results:** Anemia in individuals with HF was primarily defined using the World Health Organization guideline. The prevalence of anemia in patients with HF varied from 9% to 56.7%. Moreover, such a condition significantly increases the prevalence of mortality or rehospitalization in patients with HF. The analyzed majority were non-prospective cohort study including secondary data analysis.

Conclusion: Anemia in individuals with HF is a significant risk factor of mortality and rehospitalization. Prospective cohort studies should be designed to identify the optimal value for screening anemia and the impact of anemia on rehospitalization and mortality among HF patients.

Key words: Heart failure, Anemia, Mortality, Hospitalization, Review

I. 서 론

1. 연구의 필요성

심부전은 증상 악화와 완화를 반복하는 진행성 비가

역적 질환으로, 질병의 완치보다는 삶의 질 개선에 치료목표를 두고 있다(Shah & Agarwal, 2013). 심부전 유병률은 2015년 국내기준 성인 인구의 약 1.6%로, 2040년에 약 3.4% 까지 증가할 것으로 전망하고 있다 (Lee, Lim, Cho, & Park, 2016). 최근 심부전 치료는

투고일: 2019. 1. 11 1차 수정일: 2019. 1. 31 2차 수정일: 2019. 2. 9 게재확정일: 2019. 2. 11

주요어: 심부전, 빈혈, 사망률, 입원, 문헌고찰

* 이 논문은 2018년도 정부(과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No.2018R1A2B6003972).

Address reprint requests to : Kim, Bo-Hwan

College of Nursing, Gachon University, 191, Hambakmoe-ro, Yeonsu-dong, Yeonsu-gu, Incheon, 21936, Korea

Tel : 82-32-820-4213, Fax : 82-32-820-4201, E-mail : bhkim@gachon.ac.kr

심혈관계 약물 및 기계 보조장치의 눈부신 발달에 힘입어 지속적인 발전을 해왔으나, 심부전 환자의 장기간 예후는 크게 개선되지 못하고 있는 실정이다(Cheng et al., 2016). 따라서, 심부전 환자의 증상악화를 조기에 방지하고 삶의 질 향상을 돕기 위한 광범위한 연구가 요구되고 있다.

심부전 환자에서 빈혈 유병률은 전 세계적으로 약 6%~70%로 보고되고 있으며(Tang & Yeo, 2010; Tim Goodnough et al., 2017), 국내는 최근 연구결과, 심부전 환자의 약 39.1%에서 빈혈을 동반하고 있는 것으로 보고되었다(Son & Kim, 2017). 심부전 환자에서 빈혈 발생기전은 만성질환의 빈혈, 혈액량 증가에 따른 희석빈혈, 신장에 의한 빈혈, 그리고 흡수불량에 의한 빈혈에 의한 것으로 설명될 수 있는 데(Pereira, Roscani, Zanati, & Matsubara, 2013), 빈혈이 발생될 경우 세포에 충분한 산소를 전달할 수 없어, 이로 인해 ‘창백’, ‘피로’, ‘숨참’, ‘인지력 저하’, ‘근육 약화’, 그리고 ‘운동내성 감소’와 같은 심각한 증상을 동반하게 된다(Kraai et al., 2012). 따라서, 심부전 환자에서 빈혈이 있는 경우, 그렇지 않은 환자에 비해 증상악화는 물론, 재입원, 사망률 증가와 같은 부정적 임상결과를 초래할 수 있다(Tang & Yeo, 2010; Tim Goodnough et al., 2017). 관련 선행연구에 따르면, 심부전 환자에서 빈혈이 동반된 경우, 빈혈이 동반되지 않은 환자에 비해 사망위험률 위험비가 약 2배 높으며(Caughey et al., 2014), 여러 원인에 기인한 사망률(all-cause mortality) 또한 약 1.5배 높다고 보고하였다(Komajda et al., 2006). 특히 심부전 환자의 재입원률의 경우, 빈혈을 동반한 심부전 환자가 빈혈을 동반하지 않은 환자에 비해 재입원률이 약 1.4배 높은 것으로 나타났다(Komajda et al., 2006). 나아가, 빈혈이 동반된 심부전 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 자가관리에 어려움을 경험할 뿐 아니라 삶의 질도 크게 악화되었다(Kraai et al., 2012). 그러므로 심부전 환자에서 빈혈을 적극적으로 관리하는 것은 부정적 건강결과를 예방하는 데 있어 중요한 요소라고 할 수 있다(Tang & Yeo, 2010).

지금까지 수행된 빈혈관련 연구는 주로 임신부나 만성 신부전 및 암 환자를 대상으로 한 연구에서 위험인자로서 다루어져 왔으나(Mickle & Reinke, 2007; Rahmati, MiladAzami, Parizad, & Sayehmiri, 2018;

Riley, Vess, & Dumas, 2017), 2000년대 들어서는 심부전 환자를 대상으로 빈혈과 건강결과 및 장기적 예후 간의 관계를 조사한 연구들이 국외를 중심으로 다수 이루어지고 있다(Caughey et al., 2014; Kraai et al., 2012; Lindenfeld, 2005). 최근 한 연구에 의하면 심부전 환자에서 빈혈을 교정하기 위한 철분제 투여가 운동능력 향상 및 지구력을 회복시켜 심부전 환자의 빈혈을 중재하는 것이 임상적으로 중요하다고 하였다(Fitzsimons & Doughty, 2015). 이와 같이 심부전 환자 대상의 빈혈 관련 연구가 꾸준히 증가하고 있으나, 이러한 선행연구들의 연구결과를 통합적으로 분석한 연구는 거의 찾을 수 없었다. 따라서, 심부전 환자에서 적극적 자가관리를 통한 삶의 질 향상이라는 치료목표를 달성하기 위해(Shah & Agarwal, 2013), 가장 일선에서 환자와 그 가족을 도와줄 수 있는 간호사를 포함한 의료인들의 역할은 매우 크다(Cheng et al., 2016). 그러나 선행연구에 의하면 대다수 간호사들의 경우, 심부전 환자에서 빈혈이 질병예후에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 지식이 부족한 것으로 보고되고 있어(Verheijden et al., 2012), 심부전 환자 간호 시, 빈혈의 임상적 중요성에 대한 의료진의 적극적 관심이 요구됨을 알 수 있다(Cheng et al., 2016; Stewart et al., 2016).

인구 고령화 및 심혈관질환의 만성화 경향에 따라 심부전 환자가 향후 지속적으로 증가될 것으로 예상된다(Lee et al., 2016). 이에, 심부전 환자의 부정적 건강결과를 초래할 수 있는 위험인자로서 빈혈에 관한 여러 선행 연구결과들을 통합적으로 고찰하는 작업은 빈혈로 인한 사망률 및 재입원을 줄이기 위한 맞춤형 중재전략 개발의 근거자료로 유용하게 활용될 수 있을 것이다. 이에 본 연구는 Whittermore와 Knafl (2005)가 제시한 통합적 고찰 방법에 따라 심부전 환자의 빈혈과 부정적 건강결과인 사망률과 재입원 간의 관련성에 대해 종합적으로 검토하고자 한다.

2. 연구목적

본 연구의 목적은 기존 문헌의 통합적 고찰을 통해 심부전 환자의 빈혈과 부정적 건강결과(사망률과 재입원)관련 연구를 분석, 평가하여, 심부전 환자에서 빈혈이 사망률과 재입원에 미치는 영향을 확인함으로써 향

후 심부전 환자 대상 빈혈 관련 후속 연구의 방향설정 및 빈혈관련 간호중재개발 시 근거자료를 제공하기 위함이다.

II. 연구방법

1. 연구설계

본 연구는 심부전 환자의 빈혈과 사망률 및 재입원 관련 선행 연구결과들을 통합적으로 분석한 문헌고찰 연구이다.

2. 연구절차

본 연구는 Whittmore와 Knafl (2005)의 지침에 따라 5단계로 수행되었다. 첫 번째 단계인 연구문제 확인은 문제인식을 통하여 연구의 목적을 분명하게 제시하는 것이며, 두 번째 단계인 문헌검색은 연구주제와 선정기준에 적합한 모든 자료를 체계적으로 검색하고 선정하는 것을 포함한다. 세 번째 단계는 자료의 질 평가 단계로 위에서 선정된 논문에 대하여 질평가 도구를 사용하여 연구주제의 적합성, 방법론적인 질적수준, 연구결과의 가치 등을 평가하였다. 네 번째 단계인 자료분석은 기존의 원자료를 편견 없이 해석하여 의미를 종합하고 분석하였다. 마지막 단계는 자료제시로서 관련주제에 따른 통합과정에서 나타난 개념 또는 속성을 모델의 형태로 제시하는 것을 포함한다. 각 단계에 따른 연구절차는 다음과 같다.

1) 연구문제 확인

본 연구의 연구질문은 ‘심부전 환자에서 빈혈 유병률은 어느 정도이며, 빈혈과 부정적 건강결과인 사망률과 재입원은 어떠한 관계가 있는가?’로 하였다.

2) 문헌검색

문헌검색은 PubMed, CINAHL(Cummulative Index to Nursing and Allied Health Literature), Cochrane, PsychInfo, Embase, Web of Science으로 하였다. 이러한 전자 데이터베이스로 한정된 이유는 국

제적 기준에 맞는 일정 수준 이상의 논문들만이 색인되는 데이터베이스를 활용함으로써, 본 연구결과의 신뢰도를 확보하기 위함이다. 검색기간은 전자 데이터베이스 검색이 시작되었던 1960년도 1월 1일부터 연구자들의 검색완료 시점인 2018년 6월 30일까지로 하였다. 검색결과, 2002년부터 관련 문헌이 검색되었다. 구체적인 선정기준은 심부전 환자를 대상으로 빈혈과 결과변수로서 사망 또는 사망률과 입원 또는 재입원을 조사한 양적 연구로 제한하였다. 연구유형이 체계적 문헌고찰, 중설, 측정도구개발, 출판되지 않은 학위논문, 학술대회 발표 자료는 본 연구에서 제외하였다. 논문검색에 사용된 주요어는 ‘heart failure’, OR ‘cardiac failure’) AND ‘anemia’) AND ‘death’ OR ‘mortality’, OR ‘hospitalization’ OR ‘readmission’)으로 조합하였다.

문헌검색과 선정과정은 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis)의 체계적 문헌고찰 흐름도(Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009)에 따라 진행하였다. 먼저 데이터베이스 검색을 통하여 PubMed 73편, EMBASE 59편, CINAHL 45편, PsychInfo 0편, Cochrane 39편, Web of Science 38편으로 총 254편이 검색되었다. 중복된 114편을 제외한 총 140편을 대상으로 두 명의 연구자가 제목과 초록을 검토하여 연구목적, 대상, 내용 등이 문헌선정기준에 부합하지 않는 논문 109편을 제외한 31편을 1차 선별하였다. 이후 논문의 원문을 확보하여 연구자들이 개별적으로 논문을 검토한 후 사례연구로 실시된 1편을 제외한 최종 30편 논문을 자료 질 평가에 포함하였다(Figure 1).

3) 자료의 질 평가

본 연구에 포함된 양적연구들의 질 평가를 위해 Critical Review Form (Law et al., 1998)을 질 평가 기준으로 사용하였다. 이 기준은 APA형식으로 기록하는 부분을 제외한 전체 15문항으로 구성되었고 각 문항에 대한 설명은 다음과 같다.

문항1은 연구의 분명한 목적명시 여부이며, 문항2는 관련 문헌고찰 검토 여부이다. 문항3은 연구종류를 체크하는 것으로 구성되어 있고, 문항4는 자세한 표본설명 여부, 문항5는 표본크기 적절여부이다. 문항6은 결과 측정변수의 신뢰성 여부, 문항7은 결과측정변수의 타당성 여부로 구성되었다. 문항8은 증례설명여부, 문항9는

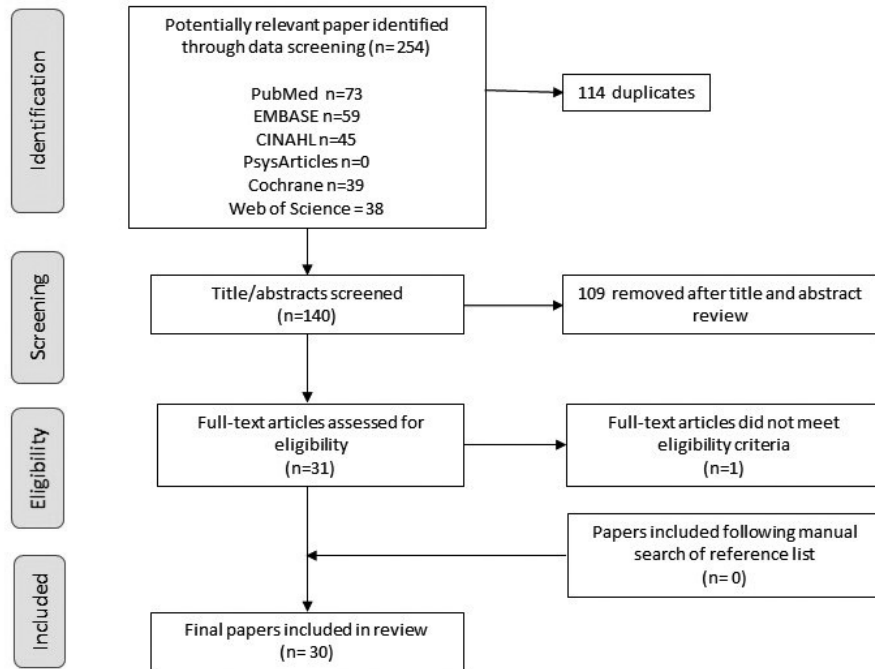


Figure 1. Flow chart of literature search

중재의 오염 여부, 문항10은 중복된 중재 여부로 구성되었다. 문항11은 통계적 유의성에 기반을 둔 연구결과 제시 여부, 문항12는 분석방법의 적절성 여부, 문항13은 임상적 중요성 보고 여부, 문항14는 대상자의 탈락 보고 여부로 구성되었다. 문항15는 연구결론이 연구방법과 결과에 따라 적절하였는지 여부로 구성되었다.

두 명의 연구자가 Critical Review Form (Law et al., 1998)을 기준으로, 각 논문에 대한 질 평가를 독립적으로 수행한 결과, 30편 모두 15개의 문항 중 과반수 이상을 충족하였다. 이에 30편 모두 분석대상 논문에 포함하였다.

4) 자료분석 및 제시

이 단계는 철저하고 편견 없이 관련 자료를 해석하여 근거를 합성하는 단계로서, 두 명의 연구자가 자료의 질 평가단계를 통과한 30편에 대해 자료축소, 자료표시, 자료비교, 결론 그리기 및 검증 과정으로 작업을 수행하였다.

먼저, 분석대상 논문을 출판년도 순으로 배열한 후, 자료수집 장소, 대상자 특성, 연구설계, 자료수집 장소, 빈혈 진단기준 및 유병률, 심부전관련 건강결과 지표, 주요 결과, 각 논문의 저자가 제시한 연구제한점으로

각각 구분하여 엑셀자료에 요약하였다. 이어서 코딩된 공통적인 내용, 차이가 나는 내용과 의미있는 내용을 구분하고 그룹화한 후 다시 엑셀에 기술하여 자료를 표시하였다. 마지막으로 빈혈로 인한 건강결과의 패턴을 반복적으로 검토하면서 자료를 비교하고 그룹화한 후 각 하위 그룹의 중요 요소를 중심으로 자료를 요약 및 합성하여 결론을 도출하였다.

III. 연구결과

1. 분석대상 논문의 특성

본 연구의 분석대상 논문의 특성을 살펴보면(Table 1), 먼저 출판년도의 경우 1960년부터 2002년 사이에는 관련 논문이 없었고, 2002년부터 2010년까지 진행된 연구가 24편(80%), 2011년 이후 2018년까지 진행된 연구가 6편(20%)이었다. 연구가 진행된 국가는 아메리카지역에서는 미국 12편(40%), 미국과 캐나다 1편(3.3%), 브라질 1편(3.3%)으로 가장 많았으며, 유럽에서 7편(23.3%), 오세아니아인 호주 2편(6.7%)으로 나타났다. 아시아에서는 일본 2편(6.7%), 우리나라 1편

Table 1. General Characteristics and Methodology of the Reviewed Papers

(N=30)

Characteristics	Categories	n (%)
Publication year	2002 ~ 2010	24 (80.0)
	2011 ~ 2018	6 (20.0)
Study location	Asia (Japan, Korea)	3 (10.0)
	Oceania (Australia)	2 (6.7)
	Europe (Norway, Italy, Swiss, Sweden, Spain, Poland)	7 (23.3)
	America (US, Canada, Brazil)	14 (46.7)
	International multi-center	4 (13.3)
Study design*	Prospective cohort	13 (43.3)
	Retrospective cohort	5 (16.7)
	Cross-sectional	1 (3.3)
	Secondary data analysis	12 (40.0)
Sample size of participants	< 500	7 (23.3)
	500 ~ < 1000	6 (20.0)
	1000 ~ < 2000	5 (16.7)
	2000 ~ < 3000	4 (13.3)
	3000 ~ < 4000	1 (3.3)
	≥ 4000	7 (23.3)

*Duplicated

(3.3%)이었고 국제적으로 연합된 다기관 연구도 4편(13.3%)이었다. 통합적 문헌고찰 논문에서 사용한 연구 설계는 코호트 연구 18편(60%), 이차자료 분석 연구 13편(16.7%), 횡단적 연구 1편(3.3%)로 나타났다. 코호트 연구는 전향적 코호트 연구 13편(43.3%)과 후향적 코호트 연구 5편(16.7%)으로 관찰되었다. 이차자료 분석 연구는 무작위 대조군 실험연구(randomized control trial, RCT)를 기반으로 수행된 데이터의 결과물을 재분석한 연구들이었다. 연구대상자 표본크기는 500명 미만과 4000명 이상이 각각 7편(23.3%)으로 가장 많았고, 500명 이상 1000명 미만 사이가 6편(20%), 1000명 이상 2000명 미만 사이가 5편(16.7%), 2000명 이상 3000명 미만 4편(13.3%), 3000명 이상 4000명 미만 1편(3.3%)의 순으로 나타났다.

본 연구의 분석대상에 포함된 논문들의 연구대상자의 연령은 모든 연령층을 대상으로 한 연구가 29편(96.7%) 이었고, 이 중 1편(3.3%)만 65세 노인들로 한정하여 시행되었다. 그러나 각 연구들의 평균 연령은 70세 이상이 13편(43.3%)으로 가장 많았고, 65~69세 9편(30%), 65세 미만 8편(26.7%) 순으로 나타나 노인 연령층의 분포가 많았다. 성별의 경우 16편(53.3%) 이

상의 논문에서 남성 환자의 비율이 60%이상으로 나타났다. 연구대상에서 심부전 중증도 분류단계인 New York Heart Association (NYHA) class를 언급한 연구는 19편(63.3%)이었고, 11편(36.7%)에서는 언급이 없었다. 좌심실 박출계수 (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF)의 경우 40% 미만인 환자만을 대상으로 한 연구는 20편(66.7%)이었고, 40% 이상 환자를 포함한 연구는 3편(10%), 수치를 보고하지 않은 연구는 7편(23.3%)이었다. 심부전 환자에서 동반질환으로는 당뇨와 고혈압이 각각 23편(76.7%), 20편(66.7%)으로 가장 많았다(Table 2).

2. 빈혈 진단기준, 진단시점 및 유병률

심부전 환자의 빈혈 진단을 위해 World Health Organization (2001)에서 제시한 남자 hemoglobin (Hb) <13g/dL, 여자 Hb <12g/dL의 기준을 활용하여 측정된 연구가 총 26편으로 가장 많았다. 그 외 남자 여자 모두 Hb <12g/dL이나 적혈구용적(hematocrit, Hct)을 기준으로 측정된 빈혈 진단기준이 각각 4편의 논문에서 사용되었다. 또한, 빈혈의 측정시점으로는 연

Table 2. Clinical Characteristics of Patients with Heart Failure in the Reviewed Papers

(N=30)

Characteristics	Categories	n (%)
Age (year)	All age	29 (96.7)
	≥ 65	1 (3.3)
Mean/Median age(year)	< 65	8 (26.7)
	65 ~ 69	9 (30.0)
	≥ 70	13 (43.3)
Men (%)	< 50	6 (20.0)
	50 ~ 59	8 (26.7)
	60 ~ 69	4 (13.3)
	70 ~ 89	9 (30.0)
	≥ 80	3 (10.0)
NYHA class	I ~ IV	13 (43.3)
	III ~ IV	6 (20.0)
	Not reported	11 (36.7)
Mean LVEF(%)	< 40	20 (66.7)
	≥ 40	3 (10.0)
	Not reported	7 (23.3)
Comorbidities*	Diabetic mellitus	23 (76.7)
	Hypertension	20 (66.7)
	Renal disease	7 (23.3)
	Chronic pulmonary obstructive disease	9 (30.0)
	Hyperlipidemia	5 (16.7)
	Stroke	6 (20.0)
	Coronary artery disease/vascular disease	8 (26.7)
	Atrial fibrillation or flutter	7 (23.3)
	Myocardial infarction	6 (20.0)
	Unclear	1 (3.3)
	Not reported	3 (10.0)

*Duplicated; NYHA=New york heart association; LVEF=left ventricular ejection fraction

구대상자 모집 시 빈혈을 측정하였다고만 제시한 논문이 16편 있었고, 입원 시 빈혈을 측정하였거나, 퇴원 시에 빈혈을 측정하였다고 구체적 시점을 밝힌 논문은 각각 11편, 3편으로 보고되었다.

분석대상 30편에서 제시된 빈혈의 유병률은 최소 12%[A6]에서 최대 56.7%[A21]로 편차가 컸다. 약 30~50%가 13편으로 가장 많았고, 30% 미만인 11편, 50% 이상이 5편 순으로 나타났다. 평균 나이 70세 미만에서 빈혈 유병률은 최소 9%[A9] ~ 최대 49%[A4], 70세 이상에서 빈혈 유병률은 최소 24%[A25] ~ 최대 56.7%[A21]로 관찰되어 나이가 많을수록 빈혈 유병률이 높은 경향을 보였다. 또한 연구대상자에서 남자 분

포 60% 이상인 경우 빈혈 유병률은 최소 9%[A9] ~ 최대 54%[A28]이었고, 남자 분포 60% 미만인 경우 빈혈 유병률은 최소 27.6%[A13] ~ 최대 56.7%[A21]로 나타나 남자가 더 많이 분포한 연구집단에서는 빈혈 유병률이 낮은 경향을 보였다. 특히, 입원한 심부전 환자들의 빈혈 유병률은 최소 27.6%, 최대 56.7%[A21]로 보고되었다(Table 3).

3. 빈혈과 사망률 및 재입원의 관련성

본 연구에서 빈혈과 관련된 사망률과 재입원 간의 관

Table 3. Diagnosis Criteria, Measurement Period and Prevalence of Anemia among Patients with Heart Failure in the Reviewed Papers (N=30)

Variables	Categories	Reference number in Appendix
Diagnosis criteria		
Hb (g/dL)	< 13 for men and < 12 for women	1/4/7/10/11/12/14/15/16/17/21/23/24/25/26/27/29/30
	< 12 for both men and women	5/6/19/22
	< 12.9 for men and < 11.3 for women	18
	< 13.4 for men and < 11.7 for women	28
	< 12 for men and < 11 for women	9
	Not reported (Hb continuous variable)	13
Hct (%)	< 30 for both men and women	2
	< 40 for men and < 37 for women	8
	Not reported (Hct continuous variable)	3/20
Measuring time*		
At baseline	At baseline	1/3/6/7/9/10/11/16/17/20/24/25/26/27/28/30
	At admission	2/4/5/8/12/13/15/19/21/22/23/29
	At discharge	18/21/27
	New onset anemia	14
	Longitudinal follow-up	24
	Change in mean Hb over 12 months	7
Prevalence (%)*		
≤ 30	≤ 30	1/6/7/9/11/13/14/16/25/26/27 [†]
	30 ~ 50	2/4/5/10/12/15/17/22/23/24/27 [†] /29/30
	≥ 50	8/18/19/21/28
	Not reported	3/20

*Duplicated; Hb=hemoglobin; Hct=hematocrit; [†]Measured at baseline and discharge

계는 Table 4와 같다.

사망률관련 용어의 경우, 사망이 발생한 시점, 원인, 및 장소에 따라 다양하게 제시되었다. 즉, 짧게는 1년 (12개월) 사망률, 길게는 5년 사망률 및 측정기간 동안 발생한 사망률로 나누었고, 사망원인이 심부전이나 심장혈관과 관련이 있는지 없는지에 따라, 그리고 연구기간동안 병원 내에서 사망이 발생하였는지에 따라 나누어 제시하였다.

빈혈과 사망률의 관계를 분석한 결과 2편[A8, A29]을 제외한 연구에서 빈혈이 심부전 환자의 사망률을 통계적으로 유의하게 증가시킨다고 보고하였다. 특히, 심부전 환자의 1년 이내 사망률에 영향을 미치는 주된 요인으로 빈혈을 6편의 논문에 제시하고 있으며[A1, A2, A9, A10, A15, A22], 한 연구에서는 적혈구 용적률이 1% 증가할 때마다 1년 사망률 2.5%를 감소시키나 총 사망률에는 영향을 미치지 못한다고 보고하였다[A2]. 또한 심부전 환자에서 빈혈이 사망위험률에 미치는 영

향은 빈혈의 중증도에 따라 최소 1.16배에서 최대 3.48배까지 높게 나타났으며[A17], 혈색소가 1g/dL 증가할 때 마다 사망위험률은 9.7~15.8%로 낮아진다고 보고하였다[A6, A9]. 병원에 입원한 심부전 환자의 빈혈은 병원 내 사망률을 2.7배 증가시키고[A12], 혈색소가 1g/dL 증가하면 병원 내 사망률을 8.7%로 감소시킨다고 하였다[A5]. 게다가 Hb ≥ 14g/dL인 경우 사망위험이 5.4%이나 Hb < 10g/dL인 경우에는 사망위험이 18.9%로 증가한다고 보고하였으나[A13], 빈혈이 병원사망률과 관련성이 없다고 보고한 연구도 있었다[A29]. 일부 논문들에서 분석된 논문의 연구대상자 수 크기에 따라 빈혈이 사망위험률에 미치는 영향이 다르게 보고되는 경향이 관찰되었다. 즉, 연구대상자가 500명 이하인 연구에서 빈혈은 사망위험률에 2.5배 [A16, A15]로 높게, 연구대상자가 약 1000명 이상인 연구에서 빈혈은 사망위험률에 약 1.5배 높게 영향을 주는 것으로 나타났다.

Table 4. Mortality and Readmission/Hospitalization Associated with Anemia in Heart Failure

(N=30)

Outcomes	Terms used in reviewed paper	Significance [†]	Reference number in Appendix
Mortality*	All cause mortality	+ / + / + / + / +	7/11/14/21/25/27
	Cardiovascular mortality	+ / +	20/21
	HF mortality	+	20
	Risk of mortality	+ / + / + / + / + / +	3/6/9/14/15/16/17/24
	1 year all cause mortality	+ / + / - / + / + / +	1/2/8/9/10/15/22
	5 year all-cause mortality	+	23
	Total mortality	-	2
	In hospital mortality	+ / + / + / -	5/12/13/19/29
Readmission/hospitalization*	HF hospitalization/readmission	+ / + / + / + / + / +	7/8/14/17/20/22/23/26
	Non-HF hospitalization	-	22
	Cardiovascular hospitalization	+	26
	All causes eadmission	+ / + / +	23/26/28
	Readmission or rehospitalization	+ / + / +	19/21/30
	30 days readmission	+	13
	ED visit	+	30
	ED visit/urgent clinic visit for HF	+	26
The composite of mortality and/or hospitalization*	Cardiac death or HF rehospitalization	+	18
	Cardiovascular mortality and hospitalization	+	27
	All-cause death or rehospitalization	+	21
	Death or rehospitalization	+ / +	4/14
	All-cause mortality or all-cause hospitalization	+	26
	Cardiovascular mortality or HF hospitalization	+ / +	11/26
	HF death or rehospitalization at 1 year	+ / -	6/29

*Duplicated; †+=statistically significant, -=not significant; HF=heart failure; ED=emergency department

한편, 사망률과 마찬가지로 재입원의 경우에도 재입원의 원인, 기간, 및 장소에 따라 나뉘 비교할 수 있었다. 고찰결과 심부전 환자의 빈혈은 재입원에 영향을 주는 중요한 변인임을 확인할 수 있었다. 즉, 심부전 환자에서 빈혈이 심부전으로 인한 재입원에 미치는 영향은 최소 1.22배[A23]에서 최대 1.43배[A14]로 나타났다. 심부전 환자 빈혈의 중증도에 따라 최소 1.69배에서 최대 1.75배까지 재입원이 증가하였고[A21], 다른 연구에서는 Hct가 24% 미만인 그룹에서만 심부전 환자의 빈혈이 재입원에 영향을 준다고 하였다[A8]. 그러나 일부 연구결과에서 심부전 환자의 빈혈이 심부전 관련 재입원에는 영향을 주나, 심부전 이외 다른 재입원에는 영향을 주지 않는다고 보고하여 빈혈의 영향을 세분화한 재입원 관련 측정이 필요함을 제시하기도 하

였다[A22].

심부전 환자의 빈혈은 사망률과 재입원을 결과변수로서 함께 조사한 11편의 연구 중 1편을 제외한[A29] 10편의 논문에서 통계적으로 유의한 영향요인으로 제시되었다. 이 중 일 연구에서는 빈혈이 심부전 환자의 퇴원 후 100일 이내 사망률과 재입원에 영향을 주나, 퇴원 후 100일 이후의 재입원 또는 사망률에는 영향을 미치지 못해 퇴원 후 기간에 따른 차이를 제시하였다[A27].

4. 분석대상 논문에 제시된 각 연구의 제한점

분석대상 논문 30편에서 제시된 각 연구의 제한점을 ‘연구대상자’, ‘연구 설계’, ‘자료’ 및 ‘빈혈관련 정보’의

Table 5. Study Limitations Presented in the Reviewed Papers

(N=30)

Category	Contents	Reference number in Appendix
Sample*	Small sample size	6/12/16/18/28
	Single source	10/17/30
	Specific population	1/2/3/4/5/6/8/9/11/12/13/15/21/25/26/27
Study design*	Less cause-and-effect relationship	1/6/9/19/27/30
Data collection*	Poor data quality	3/13/15/20/22/25/27/29
	Restricted existing data	5/17/25/27
	The influence of unmeasured confounders	3/7/16/17/19/20/21/23/24/29
	Data missing from chart abstraction process	13/21
	Misclassification using automated databases	17
	Short or long term data collection	20/30
Anemia information*	Insufficient information on etiology of anemia	1/8/11/12/18/19/21/22/23/24/26/28/29/30
	Insufficient information on anemia-related lab test	1/3/6/8/11/12/13/15/17/19/22/23/24/26/29/30
	Insufficient information on prescribed medication	22
	Poor information regarding Hb level	1/2/3/4/19/21
	Type of anemia (temporary or chronic)	9

*Duplicated: HF=heart failure; Hb=hemoglobin

4가지 영역으로 나누어 살펴보았다(Table 5).

첫 번째 ‘연구대상자’에서는 연령, 입원 여부, 중증도, 사용 중 약물 등이 연구결과에 영향을 미칠 수 있을 것을 각 연구에서 언급하고 있었다. 특히 일부 이차분석 연구의 경우 심부전 환자의 우울 프로그램이나 심부전 관련 특수검사를 실시한 연구대상자를 기반으로 하였거나, 단일기관에서 진행한 코호트 연구들은 표본수가 상대적으로 적었음을 보고하였다. 두 번째 ‘연구설계’에서는 후향적 코호트 혹은 횡단적 조사연구로 실시된 6편의 경우, 인과관계를 설명하기 어려워 대규모 전향적 연구를 실시할 것을 언급하고 있었다. 세 번째 ‘자료수집’에서는 측정되지 않은 혼란변수에 의해 결과변수에 영향을 줄 수 있음을 10편의 연구에서 기술하고 있었다. 또한 8편의 논문에서는 인과관계 규명을 위한 장기간의 follow-up 및 사망에 대한 명확한 분류가 필요함을 언급하고 있었다. 네 번째 ‘빈혈관련 정보’ 관련해서는 가장 많이 언급된 제한점으로 16편에서 빈혈 진단 기준 및 관련 혈액학적 지표가 상대적으로 부족하다고 하였고, 또한 일부 연구에서 빈혈 진단시점 시 측정된 혈색소 수치가 정확히 심부전 환자의 빈혈로 확진할 만한 충분한 자료인지는 단언하기 어려우며, 심부전 환자의 빈혈 상태가 만성인지 일시적인지에 대한 고려가 부족하였다고 제시하였다. 단, 각 논문에 언급된 표본

크기가 연구결과를 일반화할 수 있을 만큼 적절한지와 각 연구에서 제시된 빈혈 진단기준이 심부전 환자에서의 빈혈진단 기준으로서 이상적인 수치인지에 관한 부분은 각 연구의 제한점에서 확인하지 못하였다.

IV. 논의

국내·외 심부전 환자를 대상으로 빈혈과 사망률 및 재입원을 조사한 관련 문헌 30편을 통합적으로 고찰한 결과를 본 연구의 주요 연구목적에 따라 분석된 결과와 각 연구별 제시된 연구제한점을 중심으로 논의하고자 한다.

1. 심부전 환자 빈혈의 진단기준과 유병률

빈혈은 일반인에 비해 심부전 환자에서 흔히 발생된다고 알려져 있으며, 심부전 환자의 빈혈 유병률은 매우 광범위한 범위로 추정되고 있다(Lindenfeld, 2005). 본 고찰결과, 심부전 환자에서 빈혈 진단기준으로 가장 많이 사용되는 것은 World Health Organization (2001)에서 제시한 남자 Hb <13g/dL, 여자 Hb

<12g/dL 진단기준 이었다. 이 외에도 심부전 환자의 약 20~40%에서 중증의 심한 심부전이 발생한다는 것을 고려하여(Cromie, Lee, & Struthers, 2002; Nanas et al., 2006) National Kidney Foundation (2001)에서 제시한 성인남자와 폐경 후 여자 Hb <12g/dL를 기준으로 제시한 연구도 있었다. 그러나 심부전 환자에서 빈혈 발생원인은 심부전 기능 상실에 의한 수분정제에 의한 혈액희석, 전염증 단계에서 발생한 사이토카인, 영양실조, 손상된 골수기능, 철분을 비롯한 B12 및 엽산 부족, ACE inhibitors 약물의 사용 그리고 여러 만성질환 등(Cromie et al., 2002; Nanas et al., 2006; Pereira et al., 2013), 다양한 원인에 의해 발생할 수 있으나, 분석대상 논문 다수가 각 원인별 빈혈진단 기준을 제시하지 못하고 있을 뿐 아니라, 일부 연구들에서는 연구자에 의한 임의적 빈혈 진단기준이나 사분위수 등으로 빈혈을 진단하고 있었다(Luthi, Flanders, Burnier, Burnand, & McClellan, 2006; Young et al., 2008). 따라서 앞으로 심부전 환자의 사망률과 재입원을 예측할 수 있는 보다 정확한 빈혈진단 기준을 제시할 필요가 있겠다(Lindenfeld, 2005; Teng et al., 2010). 나아가 빈혈 진단기준을 적용함에 있어, 국내를 비롯하여 국가별, 인종별 차이가 있는 지 등에 관한 국제적 비교연구 수행도 고려해 볼 필요가 있다.

분석대상 논문을 통해 심부전 환자에서 빈혈 유병률이 약 9~56.7%로 매우 광범위함을 확인할 수 있었다. 이러한 요인 중 첫 번째는 대상자의 빈혈진단 시 연령과 생물학적 성별에 의한 차이에 기인할 수 있겠다. 빈혈은 연령이 증가할수록 유병률이 증가하며, 남성에 비해 여성에서 빈혈 유병률이 더 높다(Le, 2016). 특히 여성은 폐경기 전·후에 따라 빈혈 유병률은 다르게 나타날 수 있으며(Lindenfeld, 2005), 특히 입원한 70세 이상 심부전 질환 노인에서 최대 56.7%까지 빈혈이 유발된다고 보고되고 있으므로(Hamaguchi et al., 2009), 의료진들은 심부전 환자의 빈혈 진단 혹은 추적 관찰 시 연령을 고려해야 할 것이다. 또한 심부전 환자 대상 빈혈관련 연구를 진행함에 있어 성별에 따른 차이, 폐경기 전후 여성 간의 차이 등 인구사회학적 요소들과 빈혈 간의 관계를 고려할 필요가 있다. 두 번째 요인으로는 연구대상자 선정에 있어 대상자 집단의 다양성에 기인한다. 즉 분석대상 논문의 25편(83.3%)이 주

로 미국과 유럽을 중심으로 심부전 환자의 빈혈과 사망률 및 재입원에 대한 연구가 진행되었고, 국내 연구는 단 1편에 불과하였다. 미국과 유럽을 대상으로 한 연구들에서 빈혈의 유병률은 주로 임상 3단계 이상의 RCT 연구를 기반으로 한 이차자료분석 연구결과들이었다. 이러한 RCT 중재연구는 연구에 참여한 대상자 수가 상대적으로 많은 장점은 있었으나, 주로 특정 대상자들에 국한되어 수행되었다. 예를 들면, LVEF가 40%미만인 대상자들이거나 현재 약물복용에 따라 제한하는 경우가 빈번하여 심부전 환자의 증증환자 비율이 높았으며, 이러한 환자들은 입원했을 때 혈액을 검사한 경우가 많았다. 또한 미국의 경우에도 Medicare와 같은 환자 자료를 기반으로 심부전 환자의 빈혈을 측정된 결과는 다소 빈곤층 대상자들에 제한된 연구결과였다. 이와같이 RCT 연구는 주로 특정 연구대상들 위주로 수행되고 있어, 급성 또는 만성, 질병의 중증도 및 입원 여부 등과 같은 다양한 질병특성을 포함한 심부전 환자에게 일반화하는 데 한계가 있다. 이에, 추후 광범위한 심부전 질환 코호트 연구를 기반으로 한 심부전 환자의 빈혈 유병률을 정확하게 측정할 필요가 있다. 이 외에도, 각 분석대상 논문들에서 조사되지는 않았으나, 빈혈을 진단함에 있어 여러 관련 혈액학적 검사 지표를 어디까지 자료분석에 포함하였느냐가 유병률에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다(Lindenfeld, 2005).

2. 심부전 환자의 빈혈과 관련된 사망률과 재입원

분석대상 30편 연구 중에서 4편의 연구를 제외한 연구에서 심부전 빈혈환자에서 사망률이 높고 재입원이나 응급실방문이 빈번하게 발생한다고 유의한 결과를 보고하였다. 심부전 환자의 빈혈과 사망률에서 가장 빈번하게 사용된 것은 ‘사망 및 사망률의 위험’ 과 ‘전 원인사망률 및 사망’으로 연구기간 내에 사망빈도를 측정하였고, 입원 내 사망률 및 병원 내 사망을 측정결과로 제시하였다. 이와 같이 다양한 사망률과 재입원을 결과를 통해서 심부전 환자의 빈혈이 영향력을 갖는 변수임을 확인할 수 있었다(Le Jemtel & Arain, 2010). 그 외 1년, 5년 등 기간에 따라 사망률을 측정하여 제시하거나 심혈관질환에 의한 사망이나 심부전에 의한 사망과 같이 세부적으로 결과를 나타내기도 하였다. 비록 일부 연구에서 심부전에 영향을 주는 혼란변수를 보정했을

때 빈혈의 통계적 유의성이 없었다고 보고하였으나 분석한 대부분의 연구결과에서 심부전 환자의 빈혈은 다양한 사망률에 영향을 주는 중요한 변수임이 확인되었다(Lindenfeld, 2005). 심부전 환자의 빈혈에 의한 산소 부족은 환자의 질병증상 및 진행경과를 악화시켜 잦은 입원과 치료를 초래할 수 있다(Tang & Yeo, 2010; Tim Goodnough et al., 2017).

심부전 환자를 돌보는 의료진은 빈혈로 인해 심부전 환자의 사망률과 재입원률이 증가됨을 알고, 이와 관련하여 심부전 진단초기부터 빈혈에 대한 지속적인 사정을 수행하고, 빈혈이 동반될 경우, 적극적인 빈혈치료 및 관리방안을 간호계획에 포함해야 할 것이다(Son & Kim, 2017). 또한 빈혈을 동반한 심부전 환자의 퇴원 계획 시 환자가 약물복용 및 증상 관리를 올바르게 이행하여 재입원 및 응급실 방문을 줄일 수 있도록 환자 및 보호자 중심의 맞춤형 교육중재를 실시해야 한다. 고찰결과, 심부전 환자의 빈혈이 사망률에 미치는 영향이 연구대상자의 표본크기와 빈혈 및 심부전의 중증도에 따라 큰 편차를 보이고 있으므로 추후 다기관 규모의 전향적 코호트 연구를 실시할 필요가 있었다.

3. 논문에서 제시된 심부전 환자의 빈혈과 사망률 및 재입원 연구의 제한점

본 연구를 통해 심부전 환자의 빈혈과 사망률 및 재입원과의 관계를 연구하기 위해서는 잘 설계된 전향적 코호트연구가 활발히 이루어져야 함을 확인할 수 있었다. 즉, 본 분석대상에 포함된 논문의 상당수가 후향적 혹은 횡단적 조사연구로 수행되어, 심부전 환자의 빈혈과 사망률 및 재입원간의 인과관계를 규명하는 데 제한점이 있었다. 특히 대단위 대상자 연구들의 경우, RCT를 이용한 중재연구의 데이터를 바탕으로 한 이차자료 분석연구는 연구대상자의 연령, 병원입원 여부, 질병의 진행상태 및 약물사용 등을 기준으로 연구대상자를 선정하고 있었다. 또한 측정하지 않은 혼란변수가 빈혈과 사망률 및 재입원 결과변수가 영향을 받을 수 있음을 간과해서는 안 되겠다(Lindenfeld, 2005). 이와 더불어 빈혈의 진단 시점 시 사용된 혈액소 검사가 정확히 심부전 환자의 빈혈 상태를 반영할 수 있도록 추가적인 혈액학적 진단검사 결과를 제시할 수 있게 해야 하며 환자의 빈혈이 만성인 지 일시적인 지 또는 입원에 이

한 혈액희석에 의한 빈혈인 지를 판단할 수 있는 연구가 수행되도록 연구설계 시부터 이를 고려해야 함을 각 연구에서 제시한 연구제한점을 통해 확인할 수 있었다.

V. 결론 및 제언

본 연구의 통합적 고찰 결과, 첫째, 심부전 환자의 빈혈 진단은 World Health Organization (2001) 진단기준을 가장 많이 사용하고 있었고, 진단기준에 따라 심부전 환자에서의 빈혈 유병률이 9~56.7%로 광범위하게 보고되었으나, 약 30~50% 정도의 유병률이 가장 많이 보고되었다. 둘째, 심부전 환자에서 빈혈은 환자의 사망률과 재입원을 증가시키는 강력한 영향요인임을 확인할 수 있었다. 셋째, 분석 대상 논문 상당수가 이차자료 분석 및 후향적 조사 및 횡단적 조사연구이므로 심부전환자의 빈혈과 사망률 및 재입원의 인과관계를 측정할 수 없었다.

이상의 연구결과를 통해 빈혈을 동반한 심부전 환자의 경우 재입원과 사망률 감소를 위해 심부전 진단 초기부터 빈혈여부를 사정하고, 이후 빈혈 발생 시 보다 적극적인 관리가 중요함을 알 수 있었다. 또한, 본 연구에서 분석대상 논문 중 국내 연구는 단 1편밖에 없어, 국내 심부전 환자대상의 빈혈관련 연구가 다각적으로 이루어져야 함을 확인하였다. 이에 후속 연구에서는 심부전 환자의 빈혈 유병률을 정확히 추정하기 위한 대규모 역학조사 연구가 국제적 협력을 통해 이루어질 필요가 있으며, 일반적인 빈혈진단 기준이 아닌 심부전 환자에서 재입원과 사망률을 감소시킬 수 있는, 초기에 위험성을 인지할 수 있는 이상적인 빈혈 수치는 얼마가 적절한 지를 제시할 수 있는 전향적 코호트 연구가 이루어져야 할 것이다.

REFERENCES

- Caughey, M. C., Avery, C. L., Ni, H., Solomon, S. D., Matsushita, K., Wruck, L. M., . . . Loehr L. R. (2014). Outcomes of patients with anemia and acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction (from the ARIC study community surveillance). *The American*

- Journal of Cardiology*, 114(12), 1850–1854.
- Cheng, H. Y., Chair, S. Y., Wang, Q., Sit, J. W. H., Wong, E. M. L., & Tang, S. W. (2016). Effects of a nurse-led heart failure clinic on hospital readmission and mortality in Hong Kong. *Journal of Geriatric Cardiology : JGC*, 13(5), 415–419.
- Cromie, N., Lee, C., & Struthers, A. D. (2002). Anaemia in chronic heart failure: What is its frequency in the UK and its underlying causes? *Heart*, 87(4), 377–378.
- Fitzsimons, S., & Doughty, R. N. (2015). Iron deficiency in patients with heart failure. *European Heart Journal Cardiovascular Pharmacotherapy*, 1(1), 58–64.
- Hamaguchi, S., Tsuchihashi-Makaya, M., Kinugawa, S., Yokota, T., Takeshita, A., Yokoshiki, H., & Tsutsui, H. (2009). Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. A report from the Japanese cardiac registry of heart failure in cardiology (JCARE-CARD). *Circulation Journal*, 73(10), 1901–1908.
- Komajda, M., Anker, S. D., Charlesworth, A., Okonko, D., Metra, M., Di Lenarda, A., . . . Poole-Wilson, P. A. (2006). The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: Results from COMET. *European Heart Journal*, 27(12), 1440–1446.
- Kraai, I. H., Luttik, M. L. A., Johansson, P., De Jong, R. M., Van Veldhuisen, D. J., Hillege, H. L., & Jaarsma, T. (2012). Health-related quality of life and anemia in hospitalized patients with heart failure. *International Journal of Cardiology*, 161(3), 151–155.
- Law, M., Stewart, D., Letts, L., Pollock, N., Bosch, J., & Westmorland, M. (1998). *Critical Review Form, Quantitative Studies*. Ontario: McMaster University. Retrieved November 15, 2018, from <https://www.canchild.ca/system/tenon/assets/attachments/000/000/370/original/quantform.pdf>
- Le C. H. (2016). The prevalence of anemia and moderate-severe anemia in the US population (NHANES 2003–2012). *PLoS One*, 11(11), e0166635.
- Le Jemtel, T. H., & Arain, S. (2010). Mediators of anemia in chronic heart failure. *Heart Failure Clinics*, 6(3), 289–293.
- Lee, J. H., Lim, N. K., Cho, M. C., & Park, H. Y. (2016). Epidemiology of heart failure in Korea: Present and future. *Korean Circulation Journal*, 46(5), 658–664.
- Lindenfeld, J. (2005). Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. *American Heart Journal*, 149(3), 391–401.
- Luthi, J. C., Flanders, W. D., Burnier, M., Burnand, B., & McClellan, W. M. (2006). Anemia and chronic kidney disease are associated with poor outcomes in heart failure patients. *BMC nephrology*, 7(3), 1–10.
- Mickle, J., & Reinke, D. (2007). A review of anemia management in the oncology setting: A focus on implementing standing orders. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 11(4), 534–539.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *British Medical Journal*, 339, b2535.
- Nanas, J. N., Matsouka, C., Karageorgopoulos, D., Leonti, A., Tsolakis, E., Drakos, S. G., . . . Anastasiou-Nana, M. I. (2006). Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(12), 2485–2489.
- National Kidney Foundation. (2001). IV. NKF-K/DOQI Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: Update 2000. *American Journal of Kidney Diseases*, 37(1), S182–S238.
- Pereira, C. A., Roscani, M. G., Zanati, S. G., & Matsubara, B. B. (2013). Anemia, heart failure and evidence-based clinical management. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 101, 87–92.
- Rahmati, S., MiladAzami, Parizad, N., & Sayehmiri, K. (2018). The relationship between maternal anemia during pregnancy with preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–151.
- Riley, M. V., Vess, J., & Dumas, B. P. (2017). Home therapy to reduce office visits for patients with chronic kidney disease and anemia. *Nephrology Nursing Journal*, 44(1), 29–33.
- Shah, R., & Agarwal, A. K. (2013). Anemia associated with chronic heart failure: Current concepts. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 111–122.
- Son, Y. J., & Kim, B. H. (2017). Prevalence of anemia and its influence on hospital readmissions and emergency department visits in outpatients with heart failure. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 16(8), 687–695.
- Stewart, S., Wiley, J. F., Ball, J., Chan, Y. K., Ahamed,

- Y., Thompson, D. R., & Carrington, M. J. (2016). Impact of nurse-led, multidisciplinary home-based intervention on event-free survival across the spectrum of chronic heart disease: Composite analysis of health outcomes in 1226 patients from 3 randomized trials. *Circulation*, 133(19), 1867–1877.
- Tang, W. H. W., & Yeo, P. S. D. (2010). Epidemiology of anemia in heart failure. *Heart Failure Clinics*, 6(3), 271–278.
- Teng, T. H., Finn, J., & Hung, J. (2010). Mild anaemia is associated with increased all-cause mortality in heart failure. *Heart, Lung & Circulation*, 19(1), 31–37.
- Tim Goodnough, L., Comin-Colet, J., Leal-Noval, S., Ozawa, S., Takere, J., Henry, D., . . . Shander, A. (2017). Management of anemia in patients with congestive heart failure. *American Journal of Hematology*, 92(1), 88–93.
- Verheijden Klompstra, L., Jaarsma, T., Moons, P., Norekvål, T. M., Smith, K., Martensson, J., . . . Strömberg, A. (2012). Anaemia and iron deficiency in cardiac patients: What do nurses and allied professionals know? *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 11(1), S90–S95.
- Whittemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: Updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, 52(5), 546–553.
- World Health Organization. (2001). Iron deficiency anaemia assessment, prevention and control: A guide for programme managers. Geneva (Switzerland): World Health Organization. Retrieved November 10, 2018, from http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf
- Young, J. B., Abraham, W. T., Albert, N. M., Gattis Stough, W., Gheorghiade, M., Greenberg, B. H., . . . Fonarow, G. C. (2008). Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *The American Journal of Cardiology*, 101(2), 223–230.

APPENDIX

- A1 Horwich, T. B., Fonarow, G. C., Hamilton, M. A., MacLellan, W. R., & Borenstein, J. (2002). Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(11), 1780–1786.
- A2 McClellan, W. M., Flanders, W. D., Langston, R. D., Jurkowitz, C., & Presley, R. (2002). Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: A population-based study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(7), 1928–1936.
- A3 Mozaffarian, D., Nye, R., & Levy, W. C. (2003). Anemia predicts mortality in severe heart failure: The prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *Journal of the American College of Cardiology*, 41(11), 1933–1939.
- A4 Felker, G. M., Gattis, W. A., Leimberger, J. D., Adams, K. F., Cuffe, M. S., Gheorghiade, M., & O'Connor, C. M. (2003). Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *The American Journal of Cardiology*, 92(5), 625–628.
- A5 Nordyke, R. J., Kim, J. J., Goldberg, G. A., Vendiola, R., Batra, D., McCamish, M., & Thomasson, J. W. (2004). Impact of anemia on hospitalization time, charges, and mortality in patients with heart failure. *Value in Health*, 7(4), 464–471.
- A6 Anand, I., McMurray, J., Whitmore, J., Warren, M., Pham, A., McCamish, M. A., & Burton, P. B. (2004). Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*, 110(2), 149–154.
- A7 Anand, I. S., Kuskowski, M. A., Rector, T. S., Florea, V. G., Glazer, R. D., Hester, A., . . . Cohn, J. N. (2005). Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: Results from Val-HeFT. *Circulation*, 112(8), 1121–1127.
- A8 Kosiborod, M., Curtis, J. P., Wang, Y., Smith, G. L., Masoudi, F. A., Foody, J. M., . . . Krumholz, H. M. (2005). Anemia and outcomes in patients with heart failure: A study from the national heart care project. *Archives of Internal Medicine*, 165(19), 2237–2244.
- A9 Maggioni, A. P., Opasich, C., Anand, I., Barlera, S., Carbonieri, E., Gonzini, L., . . . Cohn, J. (2005). Anemia in patients with heart failure: Prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *Journal of Cardiac Failure*, 11(2), 91–98.
- A10 Ralli, S., Horwich, T. B., & Fonarow, G. C. (2005). Relationship between anemia, cardiac troponin I, and B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with advanced heart failure. *American Heart Journal*, 150(6), 1220–1227.
- A11 O'Meara, E., Clayton, T., McEntegart, M. B., McMurray, J. J., Lang, C. C., Roger, S. D., . . . Pfeffer, M. A. (2006). Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: Results of the Candesartan in heart failure: Assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*, 113(7), 986–994.
- A12 Latado, A. L., Passos, L. C., Darzé, E. S., & Lopes, A. A. (2006). Comparison of the effect of anemia on in-hospital mortality in patients with versus without preserved left ventricular ejection fraction. *The American Journal of Cardiology*, 98(12), 1631–1634.
- A13 Luthi, J. C., Flanders, W. D., Burnier, M., Burnand, B., & McClellan, W. M. (2006). Anemia and chronic kidney disease are associated with poor outcomes in heart failure patients. *BMC nephrology*, 7(3), 1–10.
- A14 Komajda, M., Anker, S. D., Charlesworth, A., Okonko, D., Metra, M., Di Lenarda, A., . . . Poole-Wilson, P. A. (2006). The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: Results from COMET. *European Heart Journal*, 27(12), 1440–1446.
- A15 Grigorian Shamagian, L., Varela Roman, A., Garcia-Acuña, J. M., Mazon Ramos, P., Virgos Lamela, A., & Gonzalez-Juanatey, J. R. (2006). Anaemia is associated with higher mortality among patients with heart failure with preserved systolic function. *Heart*, 92(6), 780–784.
- A16 Hebert, K., Horswell, R., Arcement, L., Hare, J., & Stevenson, L. (2006). The effect of anemia on mortality in indigent patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *Congestive Heart Failure*, 12(2), 75–79.

- A17 Go, A. S., Yang, J., Ackerson, L. M., Lepper, K., Robbins, S., Massie, B. M., & Shlipak, M. G. (2006). Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: The anemia in chronic heart failure: Outcomes and resource utilization (ANCHOR) study. *Circulation*, 113(23), 2713–2723.
- A18 Ueno, H., Nakayama, M., Kojima, S., Kusuhashi, K., Nagayoshi, Y., Yamamuro, M., . . . Ogawa, H. (2008). The synergistic combined effect of anemia with high plasma levels of B-type natriuretic peptide significantly predicts an enhanced risk for major adverse cardiac events. *Heart and Vessels*, 23(4), 243–248.
- A19 Young, J. B., Abraham, W. T., Albert, N. M., Gattis Stough, W., Gheorghiade, M., Greenberg, B. H., . . . Fonarow, G. C. (2008). Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *The American Journal of Cardiology*, 101(2), 223–230.
- A20 de Denu, S., Tardif, J. C., White, M., Bourassa, M. G., Racine, N., Levesque, S., & Ducharme, A. (2008). Temporal variations in hematocrit values in patients with left ventricular dysfunction: Relationship with cause-specific mortality and morbidity and optimal monitoring—further insights from SOLVD. *The Canadian Journal of Cardiology*, 24(1), 45–48.
- A21 Hamaguchi, S., Tsuchihashi-Makaya, M., Kinugawa, S., Yokota, T., Takeshita, A., Yokoshiki, H., & Tsutsui, H. (2009). Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. A report from the Japanese cardiac registry of heart failure in cardiology (JCARE-CARD). *Circulation Journal*, 73(10), 1901–1908.
- A22 Stewart, T., Freeman, J., Stewart, J., Sullivan, A., Ward, C., & Tofler, G. H. (2010). Anaemia in heart failure: A prospective evaluation of clinical outcome in a community population. *Heart, Lung & Circulation*, 19(12), 730–735.
- A23 Teng, T. H., Finn, J., & Hung, J. (2010). Mild anaemia is associated with increased all-cause mortality in heart failure. *Heart, Lung & Circulation*, 19(1), 31–37.
- A24 Peterson, P. N., Magid, D. J., Lyons, E. E., Clarke, C. L., Zeng, C., Fitzgerald, A., . . . Masoudi, F. A. (2010). Association of longitudinal measures of hemoglobin and outcomes after hospitalization for heart failure. *American Heart Journal*, 159(1), 81–89.
- A25 Waldum, B., Westheim, A. S., Sandvik, L., Flønæs, B., Grundtvig, M., Gullestad, L., & Os, I. (2012). Baseline anemia is not a predictor of all-cause mortality in outpatients with advanced heart failure or severe renal dysfunction. Results from the Norwegian heart failure registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(4), 371–378.
- A26 McCullough, P. A., Barnard, D., Clare, R., Ellis, S. J., Fleg, J. L., Fonarow, G. C., . . . Whellan, D. J. (2013). Anemia and associated clinical outcomes in patients with heart failure due to reduced left ventricular systolic function. *Clinical Cardiology*, 36(10), 611–620.
- A27 Mentz, R. J., Greene, S. J., Ambrosy, A. P., Vaduganathan, M., Subacius, H. P., Swedberg, K., . . . Gheorghiade, M. (2014). Clinical profile and prognostic value of anemia at the time of admission and discharge among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: Findings from the EVEREST trial. *Circulation. Heart Failure*, 7(3), 401–408.
- A28 Boman, K., Olofsson, M., Bergman, A. R., & Brännström, M. (2017). Anaemia, but not iron deficiency, is associated with clinical symptoms and quality of life in patients with severe heart failure and palliative home care: A substudy of the PREFER trial. *European Journal of Internal Medicine*, 46, 35–40.
- A29 Tymińska, A., Kapłan-Cieślicka, A., Ozierański, K., Peller, M., Balsam, P., Marchel, M., . . . Opolski, G. (2017). Anemia at hospital admission and its relation to outcomes in patients with heart failure (from the polish cohort of 2 european society of cardiology heart failure registries). *The American Journal of Cardiology*, 119(12), 2021–2029.
- A30 Son, Y. J., & Kim, B. H. (2017). Prevalence of anemia and its influence on hospital readmissions and emergency department visits in outpatients with heart failure. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 16(8), 687–695.