

Μ. Καλιεντζίδου¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι μέχρι τώρα ορισμοί του καρδιονεφρικού αναιμικού συνδρόμου (Cardiorenal anemia syndrome CRAS) δέχονται «προκλήσεις» καθώς η πρόοδος στις βασικές/κλινικές επιστήμες έχει αλλάξει την προοπτική μας για την κατανόηση της αλληλοεπίδρασης των οργάνων μέσω της «διοργανικής συνομιλίας» (organ cross talk) και αναφέρονται στον φαύλο κύκλο της επιδείνωσης νεφρικής και καρδιακής λειτουργίας σε συνδυασμό με την αναιμία. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν την συμμετοχή νευροορμονικών, ανοσολογικών μηχανισμών καθώς και μηχανισμών φλεγμονής. Η αναιμία, η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) και η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) έχουν αθροιστική επίδραση στη θνησιμότητα. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μελετών σχετικά με την επίδραση των παραγόντων που διεγείρουν την ερυθροποίηση (Erythropoietin Stimulating Agents ESAs) στην αναιμία του καρδιονεφρικού συνδρόμου αποτελούν πρόκληση για την εφαρμογή εγγυημένης και επιτυχούς θεραπείας αλλά και αίτιο μη σαφούς έκδοσης κατευθυντήριων οδηγιών. Η πρόληψη και η θεραπευτική αντιμετώπιση του CRAS συνδρόμου οφείλει να είναι πολυπαραγοντική και εξατομικευμένη. Μελλοντική χρήση νέων θεραπευτικών παραγόντων αναμένεται να βελτιώσει τόσο την καρδιακή όσο και τη νεφρική έκβαση των ασθενών.

Λέξεις-κλειδιά: καρδιονεφρικό σύνδρομο, αναιμία, καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική νόσος, προγνωστικός παράγοντας

Ιστορική αναδρομή – Καρδιονεφρικό σύνδρομο

Η σχέση μεταξύ νεφρών και καρδιάς συναντάται από πολύ παλιά¹. Η σημασία της καρδιάς και των νεφρών στην Αρχαία Αίγυπτο και πιθανά η συνέργειά τους για το πέραςμα στη μεταθανάτια ζωή ήταν προφανή από το γεγονός ότι ήταν τα μόνα όργανα που άφηναν μέσα στο σώμα κατά τη διαδικασία της ταρίχευσης. Επιπρόσθετα οι πρώτες καταγραφές που αναφέρουν παράλληλα την καρδιά και τους νεφρούς υπάρχουν στο «βιβλίο των νεκρών» (1600-1240 π.Χ.): «Τιμή σε σένα ω καρδιά μου! Τιμή σε σένα ω νεφροί μου!»². Στη Βίβλο οι νεφροί αναφέρονται περισσότερο από τριάντα φορές ως έδρα της λαχτάρας και της επιθυμίας και αναφέρονται παράλληλα με την καρδιά³. Στην αρχαία κινέζικη ιατρική παρουσιάζεται η πρώτη τεκμηριωμένη περιγραφή του ΚΝΣ, στο βιβλίο της θεωρίας των πέντε

στοιχείων, με τη φράση «η καρδιά και οι νεφροί αδυνατούν να συνδεθούν» ενώ μία ακριβής περιγραφή των συμπτωμάτων του ΚΝΣ στην κινέζικη ιατρική αναφέρει: «όταν ο νεφρός αδυνατεί να συμπτυκώσει υγρό αυτό πλημμυρίζει και ανεβαίνοντας προς τα πάνω καταστέλλει την λειτουργία της καρδιάς [...] μπορεί να υπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις όπως οίδημα, ρίγη και ψυχρά άκρα που συνοδεύονται από αίσθημα παλμών, δύσπνοια και αίσθημα πνιγμονής στο στήθος υποδεικνύοντας ότι το υγρό που κατακρατήθηκε επηρεάζει την καρδιά»⁴. Ο Gentilis de Fulgineo θεωρείται ο πρώτος «δυτικός» «καρδιονεφρολόγος» όπου στα σχόλιά του στο *De pulsibus* (Περί σφυγμών) τονίζει τη συσχέτιση μεταξύ της ταχυκαρδίας και του όγκου των σφύρων και τη σημασία της καρδιακής νόσου στη ρύθμιση του χρώματος και του όγκου των σφύρων⁵. Περίπου 500

¹ Διευθύντρια ΕΣΥ Νεφρολογικού Τμήματος, Μονάδας Τεχνητού Νεφρού ΓΝΝ Καβάλας

✉ **Αλληλογραφία:** Μαρία Καλιεντζίδου, MD, PhD, Μ. Πολυδούρη 3, Παλιό Καβάλας, ΤΚ 65500 • Τηλ.: 6974659276 • E-mail: merinakali18@gmail.com

χρόνια αργότερα ο άγγλος φυσιολόγος William Senhouse Kirkes (1822-1864), στο σύγγραμμά του *Kirkes' Physiology* ανασκοπεί 14 περιπτώσεις αυτοψίας ασθενών με αποπληξία και νεφρικές βλάβες που όλες εκτός από μία είχαν «διευρυσμένη» καρδιά⁶. Κατά τη διάρκεια της Βιομηχανικής Επανάστασης τόσο ο Richard Bright (1789-1858) όσο και ο Ludwig Traube (1818-1876) τεκμηρίωσαν ότι η καρδιακή υπερτροφία ήταν συχνό εύρημα της χρόνιας νεφρικής νόσου^{7,8}. Ο Alfred Stengel (1868-1939), ένας αμερικανός χειρουργός, ήταν ο πρώτος που πρότεινε τον όρο «καρδιονεφρική νόσος» στα 1914⁹.

Από τότε η μαρτυρία για την καρδιονεφρική συσχέτιση άρχισε να αυξάνει ολοένα στην ιατρική βιβλιογραφία χωρίς να υπάρχει πάντα καθολική συναίνεση και αποδοχή τόσο της ύπαρξής της όσο και του ορισμού της από την ιατρική κοινότητα μια που η θεωρητική του τεκμηρίωση βασίζεται στη λογική του φαύλου κύκλου που περιγράφει την αμφίδρομη σχέση μεταξύ καρδιάς και νεφρών όπου βλάβη του ενός οργάνου επιδρά στη φυσιολογική λειτουργία του άλλου (Σχήμα 1).

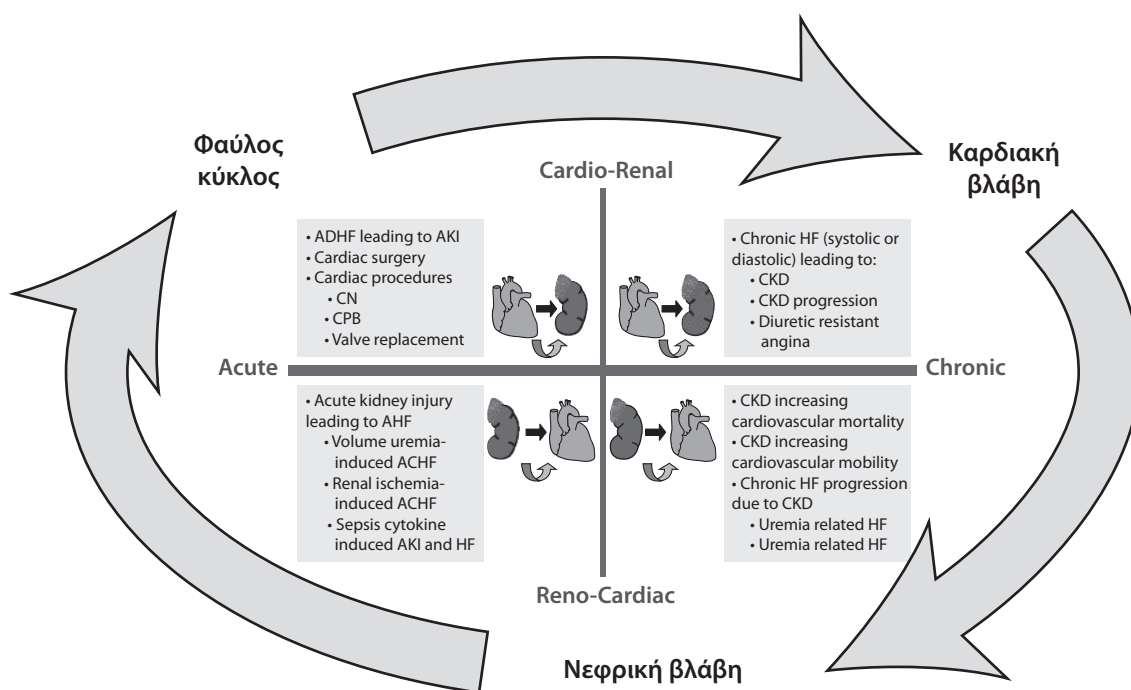
Η λογική του φαύλου κύκλου όπως και κάθε κυκλικός λογισμός ενέχει στοιχεία λογικής πλάνης διότι πρώτο χρησιμοποιεί ως επιχείρημα την πρόταση που θέλει να αποδείξει και δεύτερο λαμβάνει αυθαίρετες προϋποθέσεις που στην περίπτωση των δύο οργάνων που αλληλεπιδρούν είναι ότι θεωρεί

ότι το ένα όργανο οφείλει να λειτουργεί φυσιολογικά επί φυσιολογικής λειτουργίας του άλλου, και ότι κατά τη διάρκεια βλάβης του ενός οργάνου το άλλο είναι υγιές. Επιπρόσθετα πολλές φορές δεν είμαστε σε θέση να τεκμηριώσουμε ούτε την χρονική ακολουθία, ποιο από τα δύο όργανα προσβάλλεται πρώτο, ούτε το χρονικό πλαίσιο της προσβολής, οξύ ή χρόνιο γεγονός που οδήγησε στην επέκταση του γενικού ορισμού και τη συστηματικότερη ταξινόμησή του σε πέντε τύπους^{10,11}.

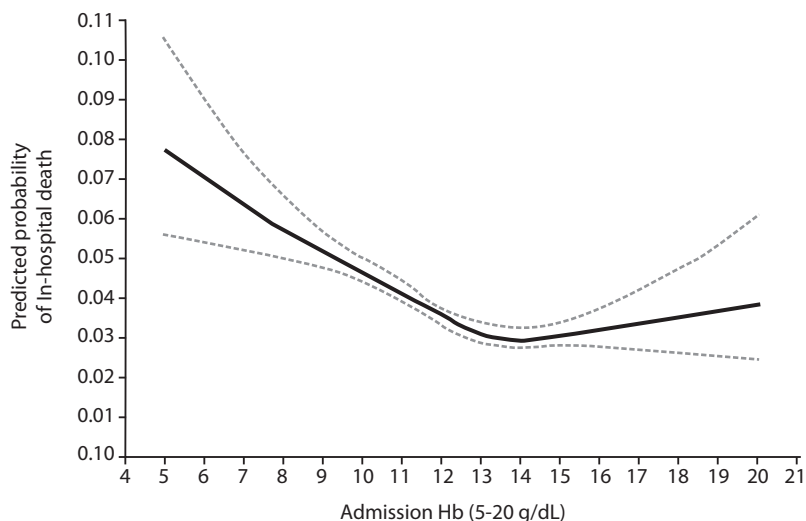
Από τον ύφαλο αυτής της λογικής πλάνης μας έβγαλε η πρόοδος των βασικών επιστημών η οποία απέδειξε ότι όχι μόνο οι νεφροί και η καρδιά αλλά όλα τα όργανα του ανθρώπινου σώματος έχουν όχι μόνο την δυνατότητα να συνομιλούν μεταξύ τους (διοργανική συνομιλία – organ cross talk) αλλά και να ασκούν έλεγχο το ένα στο άλλο (ασκώντας και βλαπτική επίδραση) από απόσταση (remote organ control)^{12,13}.

Καρδιονεφρικό αναιμικό σύνδρομο (Cardiorenal anemic syndrome CRAS) – Επιδημιολογικά δεδομένα

Ο συνδυασμός αναιμίας ΚΑ και ΧΝΝ έχει περιγραφεί ως καρδιονεφρικό αναιμικό σύνδρομο. Και οι τρεις παράγοντες φαίνεται να αλληλοεπιδρούν όπου ο κάθε ένας ξεχωριστά μπορεί να προκαλεί ή να επιδεινώνει τη λειτουργία των άλλων δύο¹⁴. Αυτή η

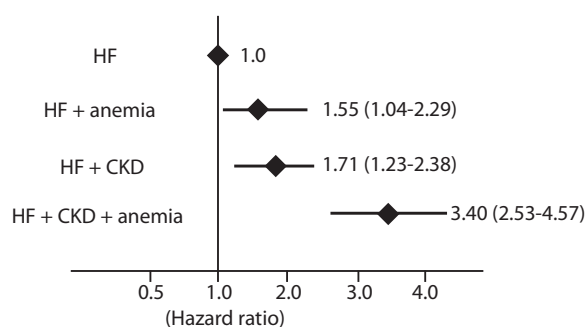


Σχήμα 1. Ο φαύλος κύκλος αμφίδρομης αλληλεπίδρασης καρδιάς και νεφρών.



Young JB et al. Am J Cardiol 2008; 101:223-230

Εικόνα 1. Η σχέση μεταξύ χαμηλής αιμοσφαιρίνης και αναιμίας στη θνησιμότητα, θνητότητα σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΚΑ (OPTIMIZE- HF REGISTRY).



Εικόνα 2. Η αθροιστική επίδραση των παραγόντων CRAS στην έκβαση ασθενών με ΚΑ²⁵.

παθοφυσιολογική τριάδα αποτελείται από ένα σύνολο αλληλεπιδρώντων φαινομένων που ακόμα δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως¹⁵. Ένας νέος φαινός κύκλος προτείνεται που εγκαθίσταται όταν τόσο η ΚΑ όσο και η ΧΝΝ προκαλούν αναιμία, η αναιμία οδηγεί σε επιδείνωση τόσο της ΚΑ όσο και της ΧΝΝ που οδηγούν με τη σειρά τους σε μεγαλύτερο βαθμό αναιμίας¹⁶.

Η αβεβαιότητα της θεωρητικής τεκμηρίωσης έρχεται σε αντίθεση με την αμείλικτη αδιάσειστη βεβαιότητα των αριθμών. Ζώντας σε ρυθμούς πανδημίας η ΚΑ θα μπορούσε να χαρακτηριστεί η επιδημία του 21ου αιώνα (τουλάχιστο για τον δυτικό κόσμο) με εκατομμύρια πληθυσμού να υποφέρουν από αυτή¹⁷. Ασθενείς με ΚΑ και ΧΝΝ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αναιμίας CRAS συνδρόμου του οποίου η συχνότητα κυμαίνεται μεταξύ 39%-45% ανάλογα με τι ορισμοί χρησιμοποιούνται για την

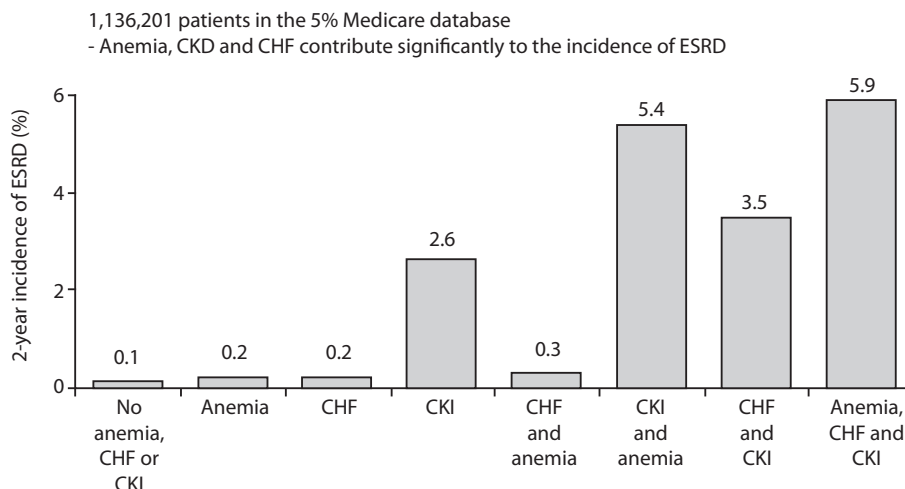
ΧΝΝ, την ΚΑ και την αναιμία. Πιο συγκεκριμένα οι μισοί περίπου ασθενείς που νοσηλεύονται με πρώτη διάγνωση ΚΑ έχουν αναιμία και η πλειονότητα αυτών έχει επιπλέον ΧΝΝ¹⁸. Παράλληλα η συχνότητα της αναιμίας αυξάνει από 21% έως 70% στους ΧΝΝ ασθενείς καθώς η νεφρική λειτουργία φθίνει¹⁹.

Γιατί επιμένουμε τόσο να εξετάζουμε τον ρόλο της αναιμίας στη διαταραγμένη καρδιονεφρική σχέση; Τα δεδομένα των μελετών καθιστούν την απάντηση προφανή. Η αναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, προόδου ΚΑ και ΧΝΝ, νοσηλείας, θνητότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς με ΚΑ^{20,21,22} (Εικ. 1) και ΧΝΝ^{23,24}.

Επιπρόσθετα η συνύπαρξη και των τριών παραγόντων (αναιμία, ΚΑ, ΧΝΝ) έχει αθροιστική επίδραση στη δυσμενή έκβαση των ασθενών και στην εξέλιξη σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου^{25,26} (Εικ. 2, 3).

Παθογένεια CRAS

Το ΚΝΣ συμβαίνει όταν μεταβολές στην αιματική ροή και στην άρδευση των οργάνων οδηγούν σε ενεργοποίηση «διορθωτικών» μηχανισμών οι οποίοι οδηγούν σε μία παθολογική ομοιόσταση που επιδρά αρνητικά στη νεφρική και καρδιακή λειτουργία και προάγει το καθεστώς φλεγμονής, ενεργοποίησης ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS), παθολογικής καρδιακής αναδιαμόρφωσης (remodeling) και σπειραματικής και σωληναριακής νεφρικής δυσλειτουργίας^{27,28}.



Εικόνα 3. Οι ασθενείς με CRAS σύνδρομο έχουν συχνότητα εμφάνισης ΤΣΧΝΝ στη 2ετία περίπου 6%²⁶.

Στο ΚΝΣ αναμικό σύνδρομο και οι τρεις καταστάσεις επιδρούν δυσμενώς η μία στην άλλη μέσω μηχανισμών όπως αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας, του συστήματος RAAS, του οξειδωτικού στρες και φλεγμονής που καταλήγει σε ιστική καταστροφή ανατροφοδοτώντας έναν φαύλο κύκλο ιστικής βλάβης²⁹ (Σχήμα 2).

Η ΧΝΝ σχετίζεται με αυξημένο φορτίο πίεσης και όγκου, ενώ η καρδιομυοπάθεια συντελεί στη συμφορητική καρδιακή νόσο και ανάπτυξη αναμίας στο ΚΝΣ. Αντίστροφα η αναμία του ΚΝΣ επιδεινώνει ταυτόχρονα και την ΚΑ και τη ΧΝΝ ως συνέπεια έλλειψης παραγωγής ερυθροποιητίνης, επηρεασμένης μεταφοράς οξυγόνου και επακόλουθης ιστικής υποξίας που οδηγεί σε περιφερική αγγειοδιαστολή και περαιτέρω ενεργοποίηση νευροορμο-

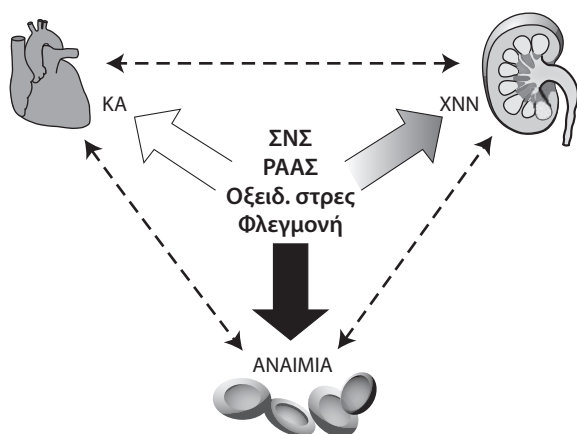
νικών μηχανισμών που διαιωνίζουν τον φαύλο κύκλο του ΚΝΣ (Σχήμα 3)³⁰.

Τόσο η ΚΑ όσο και η ΧΝΝ έχουν κοινά και μη αίτια αναμίας με κυρίαρχο την αναστολή αιμοποίησης λόγω έλλειψης ερυθροποιητίνης ή αντίστασης στη δράση της^{31,32}.

Αντιμέτωση ΚΝΣ αναμικού συνδρόμου

Οι μέχρι τώρα κατευθυντήριες οδηγίες φαρμακευτικής αντιμετώπισης με διουρητικά, β αναστολείς, αναστολείς του μεταρπεπτικού ενζύμου ή αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ACEIs ARBs) έχουν βελτιώσει την κλινική έκβαση των ασθενών με ΚΑ και ΧΝΝ^{33,34}.

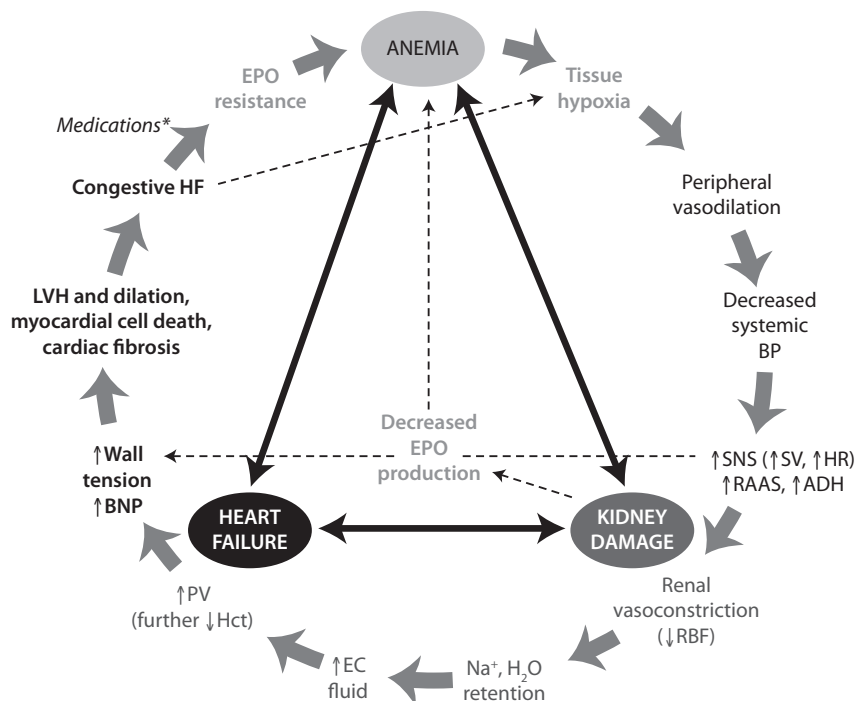
Παρ' όλα αυτά η θεραπευτική προσέγγιση του CRAS είναι πολύπλοκη και στερείται συγκεκριμέ-



Σχήμα 2. Η αλληλεπίδραση των τριών παραγόντων του καρδιοαναμικού συνδρόμου. ΣΝΣ (Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα), ΡΑΑΣ (Σύστημα Ρενίνης Αγγειοτενσίνης Αλδοστερόνης).

Πίνακας 1. Αίτια αναμίας στην ΚΑ και τη ΧΝΝ

Καρδιακή ανεπάρκεια	Νεφρική νόσος
<ul style="list-style-type: none"> Έλλειψη ερυθροποιητίνης Αντίσταση στην ερυθροποιητίνη 	<ul style="list-style-type: none"> Έλλειψη ερυθροποιητίνης Αντίσταση στην ερυθροποιητίνη
<ul style="list-style-type: none"> Διατροφικά ελλείμματα (σίδηρος, φυλικό, βιταμίνη Β12) Μειωμένη διαθεσιμότητα σιδήρου για ερυθροποίηση 	<ul style="list-style-type: none"> Μειωμένη έκφραση υποδοχέων ερυθροποιητίνης Επηρεασμένη λειτουργία των πρόδρομων ερυθροκυττάρων
<ul style="list-style-type: none"> Υψηλά επίπεδα κυτοκινών 	<ul style="list-style-type: none"> Μειωμένη διαθεσιμότητα σιδήρου για ερυθροποίηση
<ul style="list-style-type: none"> Αιμοαραιώση 	<ul style="list-style-type: none"> Αυξημένα επίπεδα κυτοκινών Υπερπαραθυρεοειδισμός Φάρμακα (ACE-1, ARB, βαρφαρίνη, ασπιρίνη)



Σχήμα 3. Ο κύκλος του ΚΝΣ αναμικού συνδρόμου³⁰.

νων θεραπευτικών οδηγιών μια που πρέπει να ληφθούν υπόψη ιδιαίτεροι παράγοντες όπως η προοδευτικά επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία, τα διαφορετικά στάδια της ΚΑ, αλλά και η παρουσία παραγόντων όπως η υπέρταση / διαβήτης ή άλλης συνοδού νοσηρότητας. Για παράδειγμα υπάρχει σαφής κίνδυνος με τη χρήση ACE/ARBs οξείας νεφρικής βλάβης ή υπερκαλιαιμίας καθώς η νεφρική λειτουργία ελαττώνεται. Νέοι φαρμακευτικοί παράγοντες και συνδυασμοί έχουν προστεθεί στη θεραπευτική αντιμετώπιση, ανάλογα με το στάδιο της καρδιακής νόσου, όπως η χρήση αναστολέων υποδοχέων αλατοκορτικοειδών, η αναστολή νεπριλυσίνη με σακουμιπριλίη σε συνδυασμό με βαλσαρτάνη, ιβαπραδίνη βραδείας δράσεως νιτρούδη και υδραλαζίνη με την προσδοκία να αποτελέσουν τη δόκιμη θεραπεία στο συγκεκριμένο στάδιο ΚΑ για ελάττωση των νοσηλειών και των ΚΑΝ συμβαμάτων³⁵. Αξίζει να σημειωθεί ιδιαίτερα η ευνοϊκή δράση των αναστολέων συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης (sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors) SGLT2 στην καρδιακή και νεφρική λειτουργία όπως έχει αποδειχθεί από πρόσφατες μελέτες^{36,37}. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε διόρθωση και η πρόληψη εμφάνισης αναιμίας κατόπιν χορήγησης SGLT2 αναστολέων σε μελέτη ασθενών με ΣΔΙΙ περιλαμβανοντας και ασθενείς με ΧΝΝ³⁸. Συγκεκριμένοι α-

σθενείς με οξεία αντιρροπούμενη ΚΑ και ενδείξεις φτωχής νεφρικής αιμάτωσης μπορεί να ευνοηθούν από τη χρήση θετικά ινότροπων παραγόντων ή διουρητικών αγκύλης και σε τελικά στάδια νεφρικής νόσου από έναρξη αιμοκάθαρσης.

Όταν το καρδιονεφρικό σύνδρομο γίνεται καρδιονεφρικό αναμικό σύνδρομο

Όταν το ΚΝΣ γίνεται CRAS απαιτείται μία σφαιρική πολυπαραγοντική προσέγγιση που περιλαμβάνει την ταξινόμηση της ΚΑ και της ΧΝΝ, τους προγνωστικούς δείκτες που τις επηρεάζουν (ΣΔ, υπέρταση, e GFR, λόγος αλβουμίνης /κρεατινίνη σύρων, νατριουρητικό πεπτιδίο, galectin3, troponin, κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας, αιμοσφαιρίνη) καθώς και το λειτουργικό και το απόλυτο καθεστώς σιδήρου.

Κάθε ασθενής με ΚΑ πρέπει να ελέγχεται για νεφρική νόσο και αναιμία³⁹ και κάθε ασθενής με ΧΝΝ πρέπει να ελέγχεται για ΚΑ και αναιμία⁴⁰. Το περίεργο είναι ότι, ενώ η αντιμετώπιση της αναιμίας στους ΧΝΝ ασθενείς (που αφορούν μικρότερο ποσοστό του γενικού πληθυσμού) είναι πρωταρχικής σημασίας ιδιαίτερα στα στάδια της τελικής νεφρικής νόσου (ΤΣΧΝΝ), η αναιμία των ΚΑ ασθενών που αποτελούν μεγάλο ποσοστό πληθυσμού (περίπου 14 εκ στην Ευρωπαϊκή Ένωση) παραμε-

λείται παρά το γεγονός ότι αποτελεί τον πέμπτο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου μετά τους: κάπνισμα, διαβήτη, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία^{41,42}.

Ποιος ο θεραπευτικός στόχος διόρθωσης αναιμίας στο CRAS;

Αποτελεί κοινή επιστημονική πεποίθηση η αναιμία του ΚΝΣ να μην θεωρείται απλώς δείκτης πιο σοβαρής καρδιακής ή νεφρικής νόσου αλλά μάλλον μεσολαβητής για την εμφάνιση και την ανάπτυξή τους, γεγονός αποφασιστικό για τον καθορισμό του στόχου της διόρθωσης της αναιμίας.

Αν αποδεχτούμε τα παραπάνω οι ασθενείς με CRAS μπορεί να χωριστούν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα αφορά τους ασθενείς με αναιμία, ΚΑ και εγκατεστημένη νεφρική παρεγχυματική νόσο. Για την ομάδα αυτή των ασθενών ακούγεται λογικό να ακολουθηθούν σθεναρά οι τεκμηριωμένες πλέον οδηγίες αντιμετώπισης αναιμίας στη ΧΝΝ. Η δεύτερη ομάδα ασθενών, η οποία αποτελεί και την μεγαλύτερη πρόκληση για τον κλινικό ιατρό, αφορά τους ασθενείς όπου η ΚΑ έχει κυρίαρχο ρόλο στην ανάπτυξη της νεφρικής νόσου (οι νεφροί πάσχουν λόγω αιμοδυναμικής επιβάρυνσης από τη σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία και αναιμία) κατά συνέπεια ισχύει η θεωρητική πιθανότητα ότι η βελτίωση της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης (διόρθωση της αναιμίας) θα οδηγήσει σε βελτίωση της καρδιακής νόσου και κατά συνέπεια της νεφρικής έκβασης. Πράγματι υπάρχουν μελέτες στην ιατρική βιβλιογραφία που αποδεικνύουν το τολμηρό αυτό «σενάριο»^{43,44}. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ταυτοποιηθεί αυτή η ομάδα των ασθενών που εμφανίζουν «μέσω αιμοδυναμικών μεταβολών» βελτίωση, **των οποίων οι στόχοι βελτίωσης της αιμοσφαιρίνης μπορεί να είναι διαφορετικοί από αυτούς των ασθενών με πρωτοπαθή νεφρική νόσο**. Από την άλλη μεριά η νεφρική και καρδιολογική βιβλιογραφία έδειξε ότι η διόρθωση της αναιμίας απέδωσε διαφορετικές εκβάσεις στη ΧΝΝ και σε ΚΑ ασθενείς πιθανά σε διαφορετικούς σχεδιασμούς των μελετών και στο γεγονός ότι οι τρεις αυτές καταστάσεις παρόλο που μπορεί να προκαλούν και να επιδεινώνουν η μια την άλλη και να έχουν αθροιστική επίδραση στην θνησιμότητα, δεν σημαίνει απαραίτητα ότι μοιράζονται την ίδια παθοφυσιολογία.

Κατά συνέπεια οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες διαμορφώνονται από τα εξής: οι παράγοντες που διεγείρουν την ερυθροποίηση (ESAs) δεν έχουν

επίδραση στην πρόληψη και τη θεραπεία της ΚΑ στους ασθενείς με ΧΝΝ³⁵. Επιπρόσθετα συνιστάται σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ και έλλειψη σιδήρου (φεριττίνη <100 μg/L SAT <20%) με ή χωρίς αναιμία η παρεντερική χορήγηση σιδήρου η οποία βελτιώνει παραμέτρους που αφορούν την λειτουργικότητα των ασθενών, τα συμπτώματα, την e GFR. Αποτελέσματα μελετών ενισχύουν την άποψη ότι η παρεντερική χορήγηση σιδήρου μόνο, εφόσον τεκμηριωθεί η έλλειψή του, στους ΚΑ ασθενείς με αναιμία, βελτιώνει τη λειτουργικότητά τους αλλά έχει επίδραση και στη σταδιοποίηση κατά NYHA της νόσου των, στην δοκιμασία εξάλεπτης δραστηριότητας βάδισης αλλά κύρια στην ποιότητα ζωής τους⁴⁵.

Αξίζει να σημειωθούν ευρήματα μελετών που ενοχοποιούν τις υψηλές δόσεις ερυθροποιητικών παραγόντων (ESAs) για αύξηση καρδιαγγειακών συμβαμάτων για αυτό και δεν συστήνεται η χρήση τους σε ασθενείς με ΚΑ και αναιμία^{46,47}. Δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα αν αυτό αποτελεί συνέπεια της αύξησης της αιμοσφαιρίνης ή είναι αποτέλεσμα δράσης τάξης φαρμάκου όπως ισχυρίζεται η CHOIR μελέτη για την εποετίνη A⁴⁸. Ποιος είναι ο θεραπευτικός στόχος; Η αλήθεια είναι κάπου στη μέση μια που φαίνεται να ισχύει για την αιμοσφαιρίνη η καμπύλη U όπου μελέτες υποδεικνύουν ότι τόσο οι αναιμικοί όσο και οι πολυκυτταραιμικοί ασθενείς μοιράζονται εξίσου δυσμενείς εκβάσεις⁴⁹. *Προσωπική άποψη*: «η ιδανική» διόρθωση της αναιμίας είναι η ελάχιστη που απαιτείται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του ασθενούς και τη βελτίωση της λειτουργικότητάς του.

Η χορήγηση ESAs με ταυτόχρονη αναπλήρωση ελλειμμάτων σιδήρου αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής αντιμετώπισης της αναιμίας των ΧΝΝ ασθενών ιδιαίτερα στα τελικά στάδια^{50,51}.

Νέοι θεραπευτικοί παράγοντες με διαφορετικά πεδία δράσης όπως οι ανταγωνιστές χειψιδίνης-25 και αναστολείς των παραγόντων πρόκλησης υποξίας (HIF-PH hypoxia-inducible factor-propyl hydroxylase inhibitors) θα ανταγωνιστούν τις ESAs με κύριο τρόπο δράσης την αναστολή του υπεύθυνου ενζύμου για τη μείωση της παραγωγής ερυθροποιητίνης. Ήδη βρίσκονται σε κυκλοφορία σκευάσματα από του στόματος (daprodustat, desidustat, enarodustat, molidustat, roxadustat, vadadustat) που υπόσχονται να βελτιώσουν την κλινική έκβαση των ασθενών με καρδιονεφρικό αναιμικό σύνδρομο^{52,53,54}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

- Οι μέχρι τώρα ορισμοί του CRAS δέχονται «προκλήσεις» καθώς η πρόοδος στις βασικές/κλινικές επιστήμες έχουν αλλάξει την προοπτική μας για την κατανόηση της αλληλοεπίδρασης των οργάνων και της «διοργανικής συνομιλίας» (organ cross talk) και αναφέρονται στον φαύλο κύκλο της επιδείνωσης νεφρικής και καρδιακής λειτουργίας σε συνδυασμό με την αναιμία.
- Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν την συμμετοχή νευροορμονικών, ανοσολογικών και μηχανισμών φλεγμονής.
- Η αναιμία, η ΚΑ και η ΧΝΝ έχουν αθροιστική επίδραση στη θνησιμότητα.
- Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μελετών σχετικά με την επίδραση των ESAs στην αναιμία του CRAS αποτελούν πρόκληση για την εφαρμογή εγγυημένης και επιτυχούς θεραπείας αλλά και αίτιο μη σαφούς έκδοσης κατευθυντήριων οδηγιών.
- Η πρόληψη και η θεραπευτική αντιμετώπιση του CRAS συνδρόμου οφείλει να είναι πολυπαραγοντική και εξατομικευμένη.
- Μελλοντική χρήση νέων θεραπευτικών παραγόντων αναμένεται να βελτιώσει τόσο την καρδιακή όσο και τη νεφρική έκβαση ασθενών.

SUMMARY

M. Kalientzidou, MD, PhD

Anemia and cardiorenal syndrome

Arterial Hypertension 2022; 31: 145-153.

DAs far as now, the definition of the cardiorenal anemic syndrome (CARS) remains a challenge. The progress of basic sciences has altered our approach and understanding of “organ cross-talk” during the CARS which describes the vicious cycle of deterioration of kidney and cardiac function in combination with anemia. Evidence-based data suggest the implication of neurohormonal, immunological and inflammatory networks as cornerstones in its pathophysiology. The coexistence of anemia, heart failure (HF) and chronic kidney disease (CKD) seems to act as a mortality multiplier. The ambiguous results of studies concerning the impact of erythropoietin stimulating agents (ESAs) in anemia of CARS are challenging for appropriate treatment and lead to no consensus for well-defined publishing treatment guidelines. The approach of CARS patients has to be individualized and multifactorial. In the future, the use of novel therapeutic agents is expected to improve the cardiac and renal outcomes of CARS patients.

Key-words: cardiorenal syndrome, anemia, heart failure, chronic kidney disease, prognostic factors.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bongartz LG, Cramer MJ, Joles JA. Origins of Cardiorenal Syndrome and the Cardiorenal Connection, *Chronic Kidney Disease*; 2012.
2. Wallis Budge EA. The Egyptian Book of the Dead. The Papyrus of Ani. New York: Dover Publications Inc, 1967.
3. Eknoyan G. The kidneys in the Bible: What happened? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3464-71.
4. Lajoie G, Laszik Z, Nadasdy T, Silva FG. The renal-cardiac connection: Renal parenchymal alterations in patients with heart disease. *Semin Nephrol* 1994; 14: 441-63.
5. Timio M. Gentile da Foligno, a pioneer of cardioneurology: Commentary on Carmina de urinarum iudiciis and De pulsibus. *Am J Nephrol* 1999; 19: 189-92.
6. Kirkes WS. On apoplexy in relation to chronic renal disease. *Med Times Gaz* 1855; 24: 515-7.
7. Traube L. Über den Zusammenhang von Herz-und Nierenkrankheiten. Berlin: August Hirschwald, 1856.
8. Bright R. Cases and observations, illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hospital Reports* 1836; 1: 338-379.
9. Stengel A. Cardiorenal disease: The clinical determination of cardiovascular and renal responsibility, respectively, in its disturbances. *J Am Med Assoc* 1914; LXIII: 1463-9.
10. Maisel AS, Katz N, Hillege HL, et al. Acute Dialysis Quality Initiative consensus group. Biomarkers in kidney and heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Jan; 26(1): 62-74.
11. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010 Mar; 31(6): 703-11.
12. White LE, Hassoun HT. Inflammatory Mechanisms of Organ Crosstalk during Ischemic Acute Kidney Injury. *Int J Nephrol*. 2012; 2012: 505197.
13. Yap SC, Lee HT. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology* 2012 May; 116(5): 1139-48.
14. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The correction of anemia in patients with the combination of chronic kidney disease and congestive heart failure may prevent progression of both conditions. *Clin Exp Nephrol* 2009 Apr; 13(2): 101-106.
15. Jurkovitz C, Abramson J, McClellan WM. Anemia and cardiovascular and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006 Mar; 15(2): 117-22.
16. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the heart and the renal failure and markedly reduces hospitalization. *Clin Nephrol* 2002 Jul; 58 Suppl 1: S37-45.
17. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007 Feb 6; 115(5): e69-171.
18. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The in-

- teraction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia. *Semin Nephrol* 2006 Jul; 26(4): 296-306.
19. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737-44.
 20. Young JB, Abraham WT, Albert NM, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. 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 Jan 15; 101(2): 223-30.
 21. Groenewald HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 2; 52(10): 818-27.
 22. Herzog CA, Muster HA, Li S, Collins AJ. Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease, and anemia on survival in the Medicare population. *J Card Fail* 2004 Dec; 10(6): 467-72.
 23. Thorp ML, Johnson ES, Yang X, Petrik AF, Platt R, Smith DH. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2009 Apr; 14(2): 240-6.
 24. Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999 Jun; 10(6): 1309-16.
 25. Miyagishima, K., Hiramitsu, S., Kimura, et al. Influence of Cardio-Renal-Anemia Syndrome on the Outcome of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* 15(7), S162.
 26. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2003 Nov; 18 Suppl 8: viii7-12.
 27. Palazzuoli A, Antonelli G, Nuti R. Anemia in cardio-renal syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev* 2011; 16: 603-7.
 28. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J* 2006; 28: 166-71.
 29. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Steinbruch S, Wollman Y, Schwartz D. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure – the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol* 2006; 38(2): 295-310.
 30. McCullough PA. Anemia of cardiorenal syndrome. *Kidney Int Suppl* (2011). 2021 Apr; 11(1): 35-45.
 31. Palazzuoli A, Antonelli G, Nuti R. Anemia in cardio-renal syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev* 2011; 16: 603-607.
 32. Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC, et al. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004519.
 33. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017 Aug 8; 136(6): e137-e161.
 34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
 35. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. Conference Participants. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019 Jun; 95(6): 1304-17.
 36. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21; 381(21): 1995-2008.
 37. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020 Mar; 29(2): 190-8.
 38. Maruyama T, Takashima H, Oguma H, et al. Canagliflozin Improves Erythropoiesis in Diabetes Patients with Anemia of Chronic Kidney Disease. *Diabetes Technol Ther* 2019 Dec; 21(12): 713-720.
 39. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.
 40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 279-335.
 41. Marques SC. Heart failure policy and practice in Europe. 2020.
 42. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022 Apr; 12(1): 7-11.
 43. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. Aggressive therapy of congestive heart failure and associated chronic renal failure with medications and correction of anemia stops or slows the progression of both diseases. *Perit Dial Int* 2001; 21 Suppl 3: S236-40.
 44. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003 Jan; 18(1): 141-6.
 45. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-48.
 46. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a meta-regression analysis. *Am J Kidney Dis* 2013 Jan; 61(1): 44-56.
 47. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007 Feb 3; 369(9559): 381-8.
 48. McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK. Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013; 37: 549-58.

49. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004 Jun; 25(12): 1021-8.
50. Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s). *Kidney Int* 2012 Nov; 82(9): 952-60.
51. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al. Conference Participants. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016 Jan; 89(1): 28-39.
52. Haase VH, Chertow GM, Block GA. Effects of vadadustat on hemoglobin concentrations in patients receiving hemodialysis previously treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 90-99.
53. Kaplan JM, Sharma N, Dikdan S. Hypoxia-inducible factor and its role in the management of anemia in chronic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 389.
54. Provenzano R, Besarab A, Wright S. Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: a phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 912-24.