

Ο ρόλος της Αναστολής του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτασίνης στην ανάπτυξη του Καρδιονεφρικού Συνδρόμου με αναιμία

Ο. Τσοτσορού¹**Β. Βλαχάκος²****Δ. Βλαχάκος³**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ως απότοκος της επιδημίας παχυσαρκίας και διαβήτη, υπάρχει επιδημία καρδιακής ανεπάρκειας και χρόνιας νεφρικής νόσου, που συνυπάρχουν σε μεγάλο ποσοστό στο λεγόμενο Καρδιονεφρικό Σύνδρομο (ΚΝΣ). Η συννοσηρότητα αυτή επιβαρύνει σημαντικά την πρόγνωση. Η προσθήκη της αναιμίας στον ορισμό του ΚΝΣ (Cardiorenal Anemia Syndrome, CRAS - καρδιονεφρικό σύνδρομο με αναιμία) υπογραμμίζει την υψηλή επίπτωση αναιμίας στους ασθενείς με ΚΝΣ και τις αρνητικές συνέπειές της στην κλινική πορεία τους. Οι αναστολές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης (ΣΡΑ) αποτελούν κύριους θεραπευτικούς παράγοντες στη μακροχρόνια αντιμετώπιση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και χρόνια νεφρική νόσο, η χορήγησή τους όμως πρέπει να είναι προσεκτική και η δόση τους να τιτλοποιείται, αφού μπορούν να επιδεινώσουν τη νεφρική λειτουργία και να επιδράσουν αρνητικά στην ερυθροποίηση, επιβαρύνοντας την αναιμία. Στο παρόν άρθρο περιγράφεται ο ορισμός και οι φυσιολογικοί μηχανισμοί ανάπτυξης του ΚΝΣ με αναιμία και η επίδραση των αναστολέων του ΣΡΑ στο σύνδρομο αυτό.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: Καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική νόσος, καρδιονεφρικό σύνδρομο με αναιμία, αναστολές συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης

Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΜΕ ΑΝΑΙΜΙΑ (CARDIORENAL ANEMIA SYNDROME - CRAS)

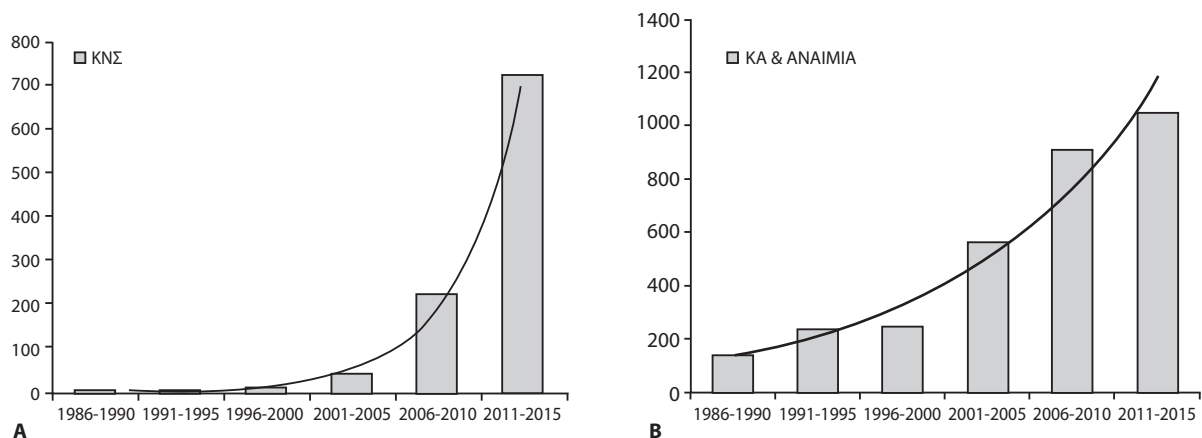
Στη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών η επίπτωση τόσο της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) όσο και της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) έχει αυξηθεί σημαντικά. Είναι πλέον σαφές ότι σε μεγάλο ποσοστό του πάσχοντος πληθυσμού τα δύο αυτά νοσήματα συνυπάρχουν, και αυτή η συννοσηρότητα επιβαρύνει σοβαρά την πρόγνωση. Μελέτες για την ΚΑ που απέκλειαν ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ, όπως η CHARM και η SOLVD, κατέδειξαν ότι περίπου το ένα τρίτο των συμμετεχόντων είχαν eGFR <60 ml/min/1,73 m², με άλλα λόγια ΧΝΝ. Παρόμοιος είναι και ο επιπολασμός της ΧΝΝ σε καρδιοπαθείς με συντηρημένο κλάσμα εξώθησης. Όπως αναμένεται, ο επιπολασμός της ΧΝΝ είναι

σαφώς μεγαλύτερος στις μελέτες που δεν αποκλείουν ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ. Για παράδειγμα, ΧΝΝ συνυπήρχε με ΚΑ στα 2/3 των ασθενών που εισήχθησαν στο Νοσοκομείο για απορρυθμισμό της ΚΑ από το αρχείο καταγραφής της ADHERE ή σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΚΑ¹⁻⁴.

Για τους ασθενείς που πάσχουν ταυτόχρονα από ΚΑ και ΧΝΝ στις αρχές του 2000 εισήχθη από τον Silverberg ο όρος «καρδιονεφρικό σύνδρομο, ΚΝΣ», ο οποίος, παρά την έλλειψη ενός καθολικά αποδεκτού ορισμού για το ΚΝΣ και τις αντιπαράθεσεις σχετικά με τον ακριβή κλινικό και φυσιολογικό μηχανισμό ανάπτυξής του, που θυμίζει το ανάλογο πρόβλημα με τον ορισμό του «μεταβολικού συνδρόμου», χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο την τελευταία δεκαετία (Εικ. 1). Ο όρος σύνδρομο προέρχεται από την ελληνική λέξη συν-

¹ Νεφρολογική Μονάδα, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», ² Γ.Ν. Νοσημάτων Θώρακος «ΣΩΤΗΡΙΑ», ³ Υπεύθυνος Νεφρολογικής Μονάδας Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

✉ **Αλληλογραφία:** Βλαχάκος Β. Δημήτριος, Ρίμινι 01, Χαϊδάρι, Αθήνα 12462 • Τηλ.: 210-5832343 • Fax: 210-5832342
Email: vlahakos@gmail.gr



Εικόνα 1. Από την έναρξη της χρήσης των αΜΕΑ στη δεκαετία του '80 και των ΑΥΑ στη δεκαετία του '90, ο αριθμός δημοσιεύσεων στο PUBMED σχετικά με το καρδιονεφρικό σύνδρομο (ΚΝΣ) (Α), όπως και οι αναφορές σχετικά με την αναιμία στην ΚΑ (Β) αυξήθηκαν με εκθετικό τρόπο.

δρομή, που σημαίνει συνύπαρξη συμπτωμάτων και σημείων λόγω κοινής υποκείμενης διαταραχής. Παρόλο που δεν έχουν ταυτοποιηθεί κοινοί γενετικοί παράγοντες για το ΚΝΣ, η συνεργική δράση της γήρανσης του πληθυσμού και της επιδημίας παχυσαρκίας και διαβήτη ενδέχεται να αποτελούν τη βάση για την ανάπτυξη του ΚΝΣ.

Η γήρανση επηρεάζει δραματικά την καρδιακή και τη νεφρική λειτουργία. Στους ηλικιωμένους παρατηρείται η μέγιστη επίπτωση στεφανιαίας νόσου και υπέρτασης, οι οποίες αποτελούν τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για ΚΑ⁵. Ο επιπολασμός της ΧΝΝ αυξάνεται με την ηλικία, και από <10% σε άτομα νεότερα των 60 ετών, ανεβαίνει σε >50% για άτομα άνω των 70 ετών⁶. Συνεπώς η παράλληλη γήρανση του καρδιαγγειακού συστήματος και των νεφρών αποτελεί, τουλάχιστον εν μέρει, τον κοινό παρονομαστή για την ανάπτυξη του ΚΝΣ στις ημέρες μας. Στο περιβάλλον του γηρασμένου πληθυσμού επικάθονται η παχυσαρκία, και ο διαβήτης, που έχουν λάβει διαστάσεις πανδημίας ανά την υφήλιο. Το 1/3 του πληθυσμού στις βιομηχανοποιημένες χώρες έχει παχυσαρκία και το 1/3 των παχυσάρκων θα εμφανίσει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο διαβήτης έχει ως επιπλοκές τη στεφανιαία νόσο, την υπέρταση, την καρδιακή ανεπάρκεια και τη διαβητική νεφροπάθεια, που ευνοούν την ανάπτυξη του ΚΝΣ⁷⁻⁹.

Παρά τους διαφορετικούς ορισμούς της αναιμίας, ο επιπολασμός της αναιμίας είναι αυξημένος στους ασθενείς με ΚΑ και ΧΝΝ, δηλαδή σε ασθενείς με ΚΝΣ. Σε νεότερους ασθενείς με συγκριτικά ηπιότερη ΚΑ αναιμία εμφανίζεται σε ποσοστό

4-23%, ενώ σε ηλικιωμένους ασθενείς με σοβαρή ΚΑ και ΧΝΝ αναιμία εμφανίζεται σε ποσοστό 30-60%¹⁰. Αξίζει να σημειωθεί ότι παρόμοιος επιπολασμός αναιμίας παρατηρείται και σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, οι οποίοι αποτελούν και την πλειοψηφία των ασθενών με ΚΑ στις δυτικές κοινωνίες¹¹. Γι' αυτόν τον λόγο ο όρος καρδιονεφρικό σύνδρομο έχει «εμπλουτιστεί» και συμπεριλαμβάνει και την αναιμία (Cardiorenal Anemia Syndrome, CRAS - καρδιονεφρικό σύνδρομο με αναιμία), σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η κλινική χρησιμότητά του, ως εργαλείο συνεννόησης μεταξύ καρδιολόγων, ενδοκρινολόγων, νεφρολόγων, αιματολόγων, παθολόγων και γενικών ιατρών.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΜΕ ΑΝΑΙΜΙΑ

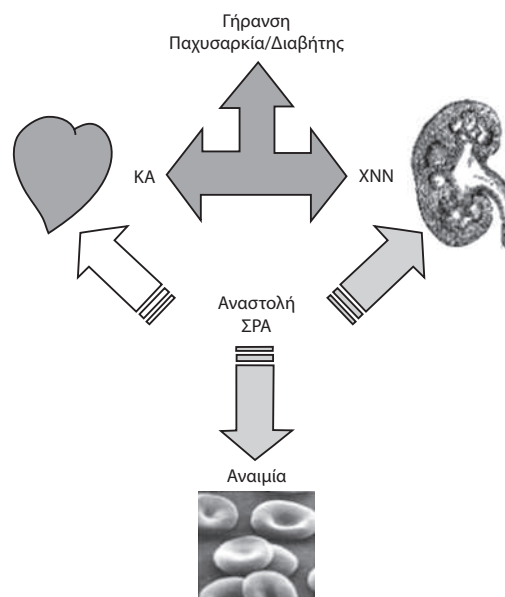
Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης (ΣΡΑ) φαίνεται πως διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συνδέουν την καρδιακή ανεπάρκεια με τη νεφρική δυσλειτουργία. Η αναστολή του ΣΡΑ άλλαξε τη θεραπευτική προσέγγιση της ΚΑ, οδηγώντας σε βελτίωση της συμπτωματολογίας και αύξηση της επιβίωσης, με αποτέλεσμα οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ) και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ΑΥΑ) να αποτελούν πλέον τους κύριους θεραπευτικούς παράγοντες στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων παγκοσμίως. Η αναστολή του ΣΡΑ

όμως, αν και προσφέρει θεραπευτικό όφελος στην καρδιακή ανεπάρκεια, μπορεί να απορρυθμίσει περαιτέρω τη νεφρική λειτουργία και να επιδεινώσει την αναιμία στους ασθενείς με ΚΑ, να αποτελεί δηλαδή έναν ιατρογενή παράγοντα στην ανάπτυξη ΚΝΣ με αναιμία. Πράγματι, όπως φαίνεται στην Εικόνα 1, ο επίσιος αριθμός των δημοσιευμένων μελετών στο PUBMED σχετικά με το ΚΝΣ, ή σχετικά με την αναιμία στην ΚΑ, αυξήθηκε με εκθετικό τρόπο μετά την ανακάλυψη των αΜΕΑ και των ΑΥΑ στα τέλη της δεκαετίας του '80 και στις αρχές της δεκαετίας του '90 αντίστοιχα.

(α) Η αναστολή του ΣΡΑ μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με ΚΝΣ

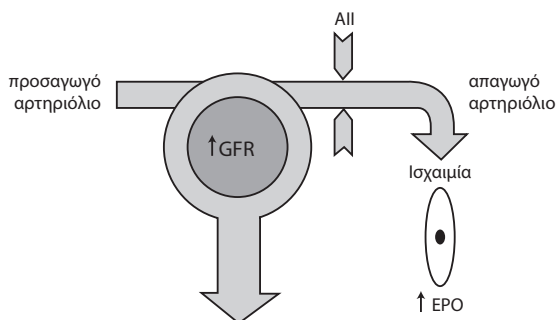
Παρόλο που η αναστολή του ΣΡΑ προσέφερε σαφή βελτίωση στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑ και ήπια ή μέτρια ΧΝΝ, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί επαρκώς αν προσφέρει νεφροπροστατευτική δράση σε ασθενείς με σοβαρό ΚΝΣ. Αντιθέτως, η αναστολή του ενδέχεται να επιδεινώσει περαιτέρω τη νεφρική δυσλειτουργία σε ασθενείς με ΚΝΣ και να ελαττώσει το θεραπευτικό όφελος που διαπιστώνεται στις μελέτες σε ασθενείς με ΚΑ. Η πίεση διήθησης στα πειραματικά τριχοειδή εξαρτάται από τη σύσπαση του απαγωγού αρτηριολίου υπό την επίρεια της αγγειοτασίνης II (Εικ. 2). Τα αποτελέσματα της αναστολής του ΣΡΑ στην αιμοδυναμική των νεφρών ποικίλλουν ευρέως ανάλογα με την προσφορά αίματος στους νεφρούς και την προϋπάρχουσα νεφρική επάρκεια. Η αναστολή του ΣΡΑ είναι συνήθως καλώς ανεκτή σε ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία ή ήπια ΚΑ και διατηρημένη νεφρική αιμάτωση. Σε ασθενείς με χαμηλό δραστικό όγκο αίματος όμως, είτε λόγω σοβαρής δεξιάς ή αριστερής ΚΑ είτε λόγω υπογκαιμίας από υπερδιούρηση, διάρροιες, εμέτους, πυρετό και εφιδρώσεις, η διατήρηση του ρυθμού πειραματικής διήθησης (GFR) στηρίζεται στην αγγειοσύσπαση του απαγωγού αρτηριολίου από την αγγειοτασίνη II, οπότε η πλήρης και συνεχής αναστολή του ΣΡΑ, ιδιαίτερα αν συνυπάρχει ΧΝΝ, μπορεί να προκαλέσει οξεία απορρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας¹². Κατά συνέπεια, αν και οι αΜΕΑ και οι ΑΥΑ δεν είναι νεφροτοξικοί παράγοντες *per se*, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με ΚΝΣ, δηλαδή ΚΑ και ΧΝΝ.

Δυστυχώς, πολλοί ιατροί ακόμα και σήμερα



Εικόνα 2. Η συνεργική δράση δύο επιδημιολογικών τάσεων, της γήρανσης του πληθυσμού και της παχυσαρκίας/διαβήτη έχουν πιθανά συνεισφέρει στην ανάπτυξη του καρδιονεφρικού συνδρόμου στη διάρκεια της προηγούμενης δεκαετίας. Η αναστολή του ΣΡΑ, αν και δρα ενεργητικά στην ΚΑ (λευκό βέλος), ενδέχεται να βλάπτει τη νεφρική λειτουργία και την ερυθροποίηση (γκρίζα βέλη), επιδεινώνοντας τον φαύλο κύκλο ΚΑ, ΧΝΝ και αναιμίας.

για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας στηρίζονται μόνο στη μέτρηση της κρεατινίνης, που είναι λάθος, αφού η κρεατινίνη ορού δεν εξαρτάται μόνο από τη νεφρική της κάθαρση, αλλά και από τον ρυθμό παραγωγής της από τους μυς. Έτσι, «εύθραυστες» ηλικιωμένες κυρίες μπορεί να έχουν σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με «φυσιολογική» κρεατινίνη ορού, και με την ίδια «φυσιολογική» κρεατινίνη, μωδείς νεαροί να έχουν 6 φορές καλύτερη νεφρική κάθαρση. Επομένως, για τη σωστή εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητη η χρήση μαθηματικών τύπων, που βρίσκονται ελεύθερα στο διαδίκτυο (Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI) και οι οποίοι με απλές παραμέτρους, όπως την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και την κρεατινίνη υπολογίζουν τον ρυθμό πειραματικής διήθησης και την κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Η συνταγογράφηση των αΜΕΑ ή των ΑΥΑ δεν πρέπει να γίνεται αβασάνιστα στη «συνιστώμενη» δόση χωρίς να λαμβάνεται υπόψη το GFR του ασθενούς, γιατί μπορεί να προκύψει ένας φαύλος κύκλος, όπου η ισχυρότερη αναστολή του ΣΡΑ οδηγεί σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, και αυτή με τη σειρά της σε περαιτέρω συσσώ-



Εικόνα 3. Η αγγειοτασίνη II, μέσω της σύσπασης του α-παγωγού αρτηριολίου, αυξάνει την ενδοσπειραματική πίεση και το GFR, ενώ παράλληλα ελαττώνει την αιματική ροή προς τα περισωληναριακά τριχοειδή και προκαλεί ισχαιμία του νεφρικού παρεγχύματος με συνοδό αύξηση της παραγωγής ερυθροποιητίνης (EPO) από τους ινοβλάστες. Τα αντίθετα συμβαίνουν κατόπιν χορήγησης αΜΕΑ ή ΑΥΑ.

ρευση των αΜΕΑ ή ΑΥΑ που χορηγούνται. Το σωστό είναι η αρχική δόση αΜΕΑ ή ΑΥΑ να προσαρμόζεται στο GFR, π.χ. το 1/4 της συνιστώμενης δόσης για ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ, το 1/2 της συνιστώμενης δόσης για ασθενείς με μέτρια ΧΝΝ κ.ο.κ., και έπειτα η δόση να τιτλοποιείται προς τη μεγαλύτερη ανεκτή ανά 2 εβδομάδες μετά από μετρήσεις της κρεατινίνης και των ηλεκτρολυτών. Γενικώς δεν θα πρέπει να επιτρέπεται αύξηση της κρεατινίνης >20-30% σε σχέση με τη βασική τιμή, ούτε αύξηση του καλίου >5,6 meq/L.

Παρ' όλα αυτά, σε κανέναν ασθενή με ΚΝΣ δεν πρέπει να αποκλείεται η χορήγηση αΜΕΑ ή ΑΥΑ χωρίς να έχει προηγηθεί προσεκτική αξιολόγηση σύμφωνα με αυτά που μόλις αναφέραμε. Διότι περαιτέρω ανάλυση της μελέτης SOLVD, που περιέλαβε ασθενείς με σοβαρή συστολική καρδιακή ανεπάρκεια και μία μετα-ανάλυση των πέντε μεγάλων τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών σε ασθενείς με συστολική ΚΑ, δηλαδή των μελετών SOLVD, SAVE, RALES, Val-HeFT και EPHEBUS, κατέδειξαν ότι η αναστολή του ΣΡΑ μειώνει τη θνητότητα και την ανάγκη νοσηλείας στους ασθενείς σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ανεξάρτητα από την παρουσία ή απουσία ΧΝΝ ή την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σημειώνεται πάντως ότι, συγκριτικά με την ομάδα στην οποία δεν επιδεινώθηκε η νεφρική λειτουργία, στους ασθενείς που παρατηρήθηκε επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας διαπιστώθηκε αυξημένη θνητότητα¹³⁻¹⁴. Τέλος, σε περίπτωση που οι ασθενείς με ΚΝΣ φθάσουν σε τελικό στάδιο ΧΝΝ, η διακοπή χορήγησης αΜΕΑ ή ΑΥΑ μπορεί

να βελτιώσει τη νεφρική κάθαρση, να μειώσει την κρεατινίνη και να καθυστερήσει την ένταξη των ασθενών στην αιμοκάθαρση, στην πλειονότητα των περιπτώσεων¹⁶.

(β) Η αναστολή του ΣΡΑ μπορεί να μειώσει τον αιματοκρίτη ή/και να αυξήσει την επίπτωση της αναιμίας σε ασθενείς με ΚΝΣ

Παρά τις παραλλαγές στον ορισμό, οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ο επιπολασμός της αναιμίας είναι αυξημένος στους ασθενείς με ΚΑ και συνυπάρχουσα νεφρική νόσο. Η αναιμία που παρατηρείται στην ΚΑ είναι συχνότερη από αυτή που θα αντιστοιχούσε στην ηλικία ή θα μπορούσε να αποδοθεί στον βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας, εμφανίζεται ανεξάρτητα με τη διατήρηση ή όχι του κλάσματος εξωθήσεως, και στις περισσότερες περιπτώσεις δεν μπορεί να αναγνωριστεί άλλο ειδικό αίτιο που να δικαιολογεί την ύπαρξή της¹⁷⁻¹⁸.

Το ΣΡΑ είναι γνωστό ως το κυριότερο σύστημα ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης και του όγκου του πλάσματος. Παράλληλα, υπάρχουν ενδείξεις ότι το ΣΡΑ, και ειδικά το ενεργό οκταπεπτιδίο αγγειοτασίνη II, μπορεί να έχει ρυθμιστική δράση στην παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων μέσω της διέγερσης του υποδοχέα AT1. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από μελέτες σε πειραματικά πρότυπα. Στο πειραματικό πρότυπο του Goldblatt και σε διαγονιδιακά ποντίκια με εισαγωγή και υπερέκφραση ανθρώπινων γονιδίων της ρενίνης ή/και του αγγειοτασινολύτη, άρα με ενεργοποιημένο ΣΡΑ, παρατηρήθηκαν πολύ υψηλές τιμές αιματοκρίτη¹⁹⁻²⁰. Αντίθετα, σε ποντίκια με απάλωση των γονιδίων του MEA ή του αγγειοτασινολύτη παρατηρήθηκε σοβαρή αναιμία, η οποία διορθωνόταν με την έγχυση αγγειοτασίνης II για δύο εβδομάδες²¹⁻²². Παρόμοιες παρατηρήσεις διαπιστώθηκαν και σε κλινικές μελέτες. Υπερτασικοί ασθενείς με υψηλά επίπεδα ρενίνης έχουν υψηλότερο αιματοκρίτη συγκρινόμενοι με υπερτασικούς ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ρενίνης²³, ενώ ασθενείς με νεφροαγγειακή υπέρταση έχουν υψηλότερο αιματοκρίτη από τους ασθενείς με φυσιολογικές νεφρικές αρτηρίες²⁴. Ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και πολυκυτταραιμία έχουν 3πλάσια επίπεδα ρενίνης πλάσματος από τους ασθενείς χωρίς πολυκυτταραιμία²⁵. Αντίθετα, η αναστολή του ΣΡΑ από αΜΕΑ ή ΑΥΑ προκαλεί χαμηλότερα επίπεδα αιματοκρίτη και/ή αναιμία σε ποικίλες κλινικές καταστάσεις, όπως

στη μεταμόσχευση οργάνων, με ή χωρίς ερυθροκυττάρωση μετά τη μεταμόσχευση²⁶⁻²⁷, και σε χρονίως υποξαιμικούς και πολυκυτταραιμικούς ασθενείς με ΧΑΠ²⁸.

Οι ασθενείς με ΚΑ που λαμβάνουν αΜΕΑ ή ΑΥΑ συνήθως αναπτύσσουν αναιμία. Για παράδειγμα, σε διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε σταθεροποιημένους ασθενείς με μετρίου βαθμού ΚΑ προκαλούμενη από διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, η λήψη εναλαπρίλης για 12 εβδομάδες οδήγησε σε μείωση των επιπέδων της ολικής αιμοσφαιρίνης (από 880 ± 188 σε 782 ± 135 g; $P < 0,05$) χωρίς να επηρεάζεται ο όγκος πλάσματος, ενώ αντίστοιχες μεταβολές δεν διαπιστώθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου²⁹. Στη μελέτη SOLVD που προαναφέρθηκε, σε ασθενείς με ΚΑ ο κίνδυνος εμφάνισης αναιμίας αυξήθηκε κατά περίπου 50% σε αυτούς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της εναλαπρίλης συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν το εικονικό φάρμακο³⁰. Στη μελέτη PRAISE, όπου όλοι οι ασθενείς είχαν ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας και ελάμβαναν αΜΕΑ, το ένα πέμπτο ανέπτυξε αναιμία, όπως ορίστηκε με αιματοκρίτη $< 37,5\%$ ³¹.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το ΣΡΑ ρυθμίζει τη μάζα των ερυθρών αιμοσφαιρίων δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί, αλλά φαίνεται πως η αγγειοτασίνη II αποτελεί κλειδί στη ρύθμιση της ερυθροποίησης. Καταρχάς η αγγειοτασίνη II, μέσω της σύσπασης του απαγωγού αρτηριολίου, ελαττώνει την αιματική ροή στα περισολιναριακά τριχοειδή και προκαλεί ισχαιμία του νεφρικού παρεγχύματος και αύξηση της παραγωγής ερυθροποιητίνης (EPO) (Εικ. 3). Πράγματι, έχει διαπιστωθεί θετική συσχέτιση της δραστηριότητας της ρενίνης πλάσματος και των επιπέδων της EPO σε ασθενείς με νεφροαγγειακή υπέρταση, στην ΚΑ και σε μη-διαβητικούς υπερασιακούς ασθενείς³²⁻³⁴. Η συγκέντρωση της EPO ορού ελαττώθηκε μετά την αναστολή του ΣΡΑ με αΜΕΑ ή ΑΥΑ σε υγιείς εθελοντές, σε ασθενείς με ΧΝΝ και σε ασθενείς με ΚΑ³⁵⁻³⁷. Αντίθετα, τα επίπεδα της EPO ορού και η έκφραση του mRNA της EPO στο νεφρό ήταν σημαντικά αυξημένα σε διαγονιδιακά ποντίκια που εκφράζουν ταυτόχρονα τα γονίδια της ανθρώπινης ρενίνης και του αγγειοτασινολύτη²⁰. Η διεγερτική δράση του ΣΡΑ στην έκκριση EPO φαίνεται να διαμεσολαβείται από τους υποδοχείς AT1, αφού η υπερέκκριση EPO κατά την έγχυση αγγειοτασίνης II σε υγιείς εθελοντές αναστάλη

πλήρως με την προηγούμενη χορήγηση λοζαρτάνης³⁸. Απ' την άλλη, η αγγειοτασίνη II φαίνεται να δρα ως αυξητικός παράγοντας στα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς, ενεργοποιώντας ειδικούς AT1 υποδοχείς στην επιφάνειά τους³⁹. Τέλος, η αγγειοτασίνη II μπορεί να διεγείρει τον HIF-1 (hypoxia inducible-factor 1), τον μεταγραφικό δηλαδή παράγοντα που ρυθμίζει την παραγωγή ερυθροποιητίνης⁴⁰.

Η απενεργοποίηση του ΣΡΑ, συνεπώς, μπορεί να συνεισφέρει στην ανάπτυξη της αναιμίας με ποικίλους τρόπους. Καταρχάς, οι αναστολές του ΣΡΑ μπορούν να επιδεινώσουν περαιτέρω τη νεφρική λειτουργία, προκαλώντας συσσώρευση ουραιμικών τοξινών, καταστολή του μυελού των οστών και κατακράτηση άλατος και ύδατος, οδηγώντας σε αιμαραΐωση. Η αναστολή του ΣΡΑ αναμένεται να καταστείλει την έκκριση της ενδογενούς EPO και την άμεση δράση της αγγειοτασίνης II στα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς. Ειδικά δε για τους αΜΕΑ έχει προταθεί ένας τρίτος μηχανισμός, που είναι η αύξηση των επιπέδων της N-ακετυλ-σερυλασπαρτυλ-λυσιλ-προλίνης, ενός τετραπεπτιδίου, που αποτελεί άμεσο αναστολέα της αιμοποίησης στον μυελό των οστών⁴¹.

Γιατί μόνο ένα ποσοστό των ασθενών με ΚΑ, που λαμβάνει αναστολές του ΣΡΑ, αναπτύσσει αναιμία δεν είναι πλήρως κατανοητό. Στις πιθανές εξηγήσεις περιλαμβάνονται η ανομοιογένεια στο επίπεδο ενεργοποίησης του ΣΡΑ, γενετικές διαφορές, διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, διαφορές στη βαρύτητα της υποκείμενης φλεγμονής, της νεφρικής λειτουργίας, της υπερφόρτωσης υγρών, της σιδηροπενίας κλπ. Παρ' όλα αυτά, η εμφάνιση ή η επιδείνωση της αναιμίας εξαιτίας των αναστολέων του ΣΡΑ σε ασθενείς με ΚΑ, μπορεί να επιδεινώσει τη θνησιμότητα. Στη μελέτη PRAISE που προαναφέραμε, η θνησιμότητα ήταν εξαιρετικά υψηλή στους ασθενείς με αναιμία, και αυξανόταν κατά 11% για κάθε μείωση του αιματοκρίτη κατά 1%, συσχετιζόμενη με επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας³¹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια ο όρος «καρδιονεφρικό σύνδρομο» άρχισε να χρησιμοποιείται στην προσπάθεια περιγραφής των προβλημάτων που προκύπτουν από τη συνύπαρξη καρδιακής και νεφρικής ανεπάρκειας. Στο ΚΝΣ ο επιπολασμός της αναιμίας είναι υψηλός και ο όρος «καρδιονεφρικό σύν-

δρομο με αναιμία» εισήχθη ως ένα διαγνωστικό, προγνωστικό και θεραπευτικό εργαλείο για καρδιολόγους, ενδοκρινολόγους, νεφρολόγους και αιματολόγους, με στόχο τη βελτίωση της καθημερινής πρακτικής. Η αναστολή του ΣΡΑ έχει βελτιώσει σημαντικά τη νοσηρότητα και θνησιμότητα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, της στεφανιαίας νόσου, του διαβήτη και της νεφρικής νόσου, και γι' αυτό οι περισσότερες επιστημονικές εταιρείες παγκοσμίως έχουν εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες προτείνοντας τους αΜΕΑ και τους ΑΥΑ ως κύρια φαρμακευτικά εργαλεία στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Επειδή όμως η αγγειοτασίνη II παίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στη ρύθμιση της ενδοσπειραματικής πίεσης, άρα και της σπειραματικής διήθησης και της ερυθροποίησης, η χορήγηση των αναστολέων της δράσης της μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω τη νεφρική λειτουργία, να μειώσει τον αιματοκρίτη σε ασθενείς με ΚΝΣ και να θεωρηθεί μια ιατρογενής αιτία ΚΝΣ με αναιμία, με όλες τις οικονομικές και ιατροδικαστικές συνέπειες που αυτό συνεπάγεται. Για να ελαχιστοποιήσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες από την αναστολή του ΣΡΑ, οι ιατροί πρέπει να υιοθετήσουν, ως μέρος της καθημερινής τους πρακτικής, τον υπολογισμό του GFR, ώστε να προσαρμόζουν κατάλληλα τη αρχική δόση των αΜΕΑ ή των ΑΥΑ και να αυξάνουν τη δόση προσεκτικά, αφού πρώτα αξιολογήσουν τη νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου.

SUMMARY

Tsotsorou OD, Vlahakos VD, Vlahakos DV

The Renin-Angiotensin System Inhibition and the Cardiorenal Anemia Syndrome

Arterial Hypertension 2017; 26: 95-102.

In recent years, the term "cardiorenal syndrome" (CRS) was introduced in an effort to describe problems that emanate from the simultaneous existence of heart and renal insufficiency, as a result of population ageing and the epidemics of obesity and diabetes. Since the prevalence of anemia in CRS is high, the term "cardiorenal anemia syndrome, CRAS" has also been introduced. Since the Renin-Angiotensin System inhibition has provided a major improvement in the management of heart failure and CKD, most authorities worldwide developed guidelines introducing ACEi and ARB, as the cornerstone mode of therapy in cardiovascular and renal medicine. Since angiotensin II plays a pivotal role in both

the regulation of intraglomerular pressure and GFR, and in stimulation of erythropoiesis, administration of ACEi or ARB can further deteriorate renal function and lower hematocrit values in patients with CRS and therefore, it can be considered an iatrogenic cause of CRAS. To minimize adverse effects of RAS inhibition on the kidney and erythropoiesis, while maintaining its beneficial effects on the heart, physicians should be trained to estimate GFR, adjust dosage of ACEi or ARB accordingly and carefully up-titrate the dose after close monitoring of renal function and potassium levels.

Key-words: Heart failure, chronic kidney disease, cardiorenal anemia syndrome, renin-angiotensin system inhibitors.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Ostergren J, Cornel JH, de Zeeuw D, Pocock S, van Veldhuisen DJ. Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006 Feb 7; 113(5): 671-8.
- Khan NA, Ma I, Thompson CR, et al. Kidney function and mortality among patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 244-253.
- Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*. 2007; 13: 422-430.
- Ahmed A, DeShazo WR, Dell'Italia LJ, Allman RM. Discharge prescription of beta blockers reduces mortality in hospitalized older adults with systolic heart failure: A propensity score analysis. *Circulation*. 2005; 112: II-353.
- Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May; 35(6): 1628-37.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007; 298: 2038-2047.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*. 2010; 303(3): 235-41.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1414-1431.
- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 1999; 100: 1134-1146.
- Tang YD, Katz SD. Anemia in Chronic Heart Failure

- Prevalence, Etiology, Clinical Correlates, and Treatment Options. *Circulation*. 2006; 113: 2454-2461.
11. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction *Eur J Heart Fail*. 2011 Jan; 13(1): 18-28.
 12. Ahmed A. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and renal insufficiency: how concerned should we be by the rise in serum creatinine? *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50(7): 1297-300.
 13. Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, Rogers WJ, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: insights from the SOLVD Treatment trial. *Int J Cardiol*. 2013; 167(1): 151-6.
 14. Clark H, Krum H, Hopper. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(1): 41-48.
 15. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 685-693.
 16. Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(12): 3977-3982.
 17. Tang YD, Katz SD. Anemia in Chronic Heart Failure: Prevalence, Etiology, Clinical Correlates, and Treatment Options. *Circulation*. 2006; 113: 2454-2461.
 18. Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S. Clinical characteristics and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction: Lessons from epidemiological studies. *J Cardiol*. 2010; 55(1): 13-22.
 19. Muñoz-Ramírez H, Chatelain RE, Bumpus FM, Khairallah PA. Development of two-kidney Goldblatt hypertension in rats under dietary sodium restriction. *Am J Physiol*. 1980; 238(6): H889-894.
 20. Kato H, Ishida J, Imagawa S, et al. Enhanced erythropoiesis mediated by activation of the renin-angiotensin system via angiotensin II type 1a receptor. *FASEB J*. 2005; 19(14): 2023-2025.
 21. Cole J, Ertoy D, Lin H, Sutliff RL, et al. Lack of angiotensin II-facilitated erythropoiesis causes anemia in angiotensin-converting enzyme-deficient mice. *J Clin Invest*. 2000 Dec 1; 106(11): 1391-1398.
 22. Kato H, Ishida J, Matsusaka T, Ishimaru T, Tanimoto K, Sugiyama F, et al. (2015) Erythropoiesis and Blood Pressure Are Regulated via AT1 Receptor by Distinctive Pathways. *PLoS ONE* 10(6): e0129484. doi:10.1371/journal.pone.0129484
 23. Chien S. Blood rheology in hypertension and cardiovascular disease. *Cardiovasc Med*. 1977; 2: 356-360.
 24. Tarazi RC, Frohlich ED, Dustan HP, Gifford RW Jr, Page IH. Hypertension and high hematocrit. Another clue to renal arterial disease. *Am J Cardiol*. 1966; 18(6): 855-858.
 25. Vlahakos DV, Kosmas EN, Dimopoulou I, et al. Association between activation of the renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1999; 106: 158-164.
 26. Vlahakos DV, Canzanello VJ, Madaio MP, Madias NE. Enalapril-associated anemia in renal transplant recipients treated for hypertension. *Am J Kidney Dis*. 1991; 17: 199-205.
 27. Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE. Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int*. 2003; 63(4): 1187-1194.
 28. Vlahakos DV, Marathias KP, Kosmas EN. Losartan reduces hematocrit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and secondary erythrocytosis. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 426-427.
 29. Herrlin B, Nyquist O, Sylvén C. Induction of a reduction in haemoglobin concentration by enalapril in stable, moderate heart failure: a double blind study. *Br Heart J*. 1991; 66(3): 199-205.
 30. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(3): 391-399.
 31. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(11): 1933-9.
 32. Labeeuw M, Prost NF, Daoub S, et al. Renal venous erythropoietin concentrations in hypertensive patients with unilateral renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1992; 7: 1190-1193.
 33. Jensen JD, Eiskjaer H, Bagger JP, Pedersen EB. Elevated level of erythropoietin in congestive heart failure relationship to renal perfusion and plasma renin. *J Intern Med*. 1993; 233(2): 125-130.
 34. An JN, Hwang JH, Lee JP, Chin HJ, Kim S, Kim DK, et al. The Decrement of Hemoglobin Concentration with Angiotensin II Receptor Blocker Treatment Is Correlated with the Reduction of Albuminuria in Non-Diabetic Hypertensive Patients: Post-Hoc Analysis of ESPECIAL Trial. *PLoS ONE*. 2015; 10(6): e0128632. doi:10.1371/journal.pone.0128632
 35. Pratt MC, Lewis-Barned NJ, Walker RJ, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on erythropoietin concentrations in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1992; 34: 363-365.
 36. Kamper AL, Nielsen OJ. Effect of enalapril on hemoglobin and serum erythropoietin in patients with chronic nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest*. 1990; 50: 611-618.
 37. Fyhrquist F, Karppinen K, Honkanen T, Saijonmaa O, Rosenlöf K. High serum erythropoietin levels are normalized during treatment of congestive heart failure with enalapril. *J Intern Med*. 1989; 226(4): 257-260.
 38. Gossman J, Burkhardt R, Harder S, et al. Angiotensin II infusion increases plasma erythropoietin levels via an angiotensin II type 1 receptor-dependent pathway. *Kidney Int*. 2001; 60: 83-86.

39. Mrug M, Stopka T, Julian BA, et al. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest.* 1997; 100: 2310-2314.
40. Takayuki Iriyama T, Wang W, Parchim NF, Song A, et al. Hypoxia-independent up-regulation of placental HIF-1 α gene expression contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Hypertension.* 2015; 65(6): 1307-1315.
41. Azizi M, Junot C, Ezan E, Ménard J. Angiotensin I-converting enzyme and metabolism of the haematological peptide N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001; 28(12): 1066-9.