

Kliničko-bolnički centar "Zvezdara", Beograd
Centar za kardiovaskularne bolesti¹
Centar za bubrežne bolesti²

Pregledni članak
*Review article*UDK 616.61-008.6:616.155.194
DOI 10.2298/MPNS0708357D

SINDROM KARDIO-RENALNE ANEMIJE

THE CARDIO-RENAL ANEMIA SYNDROME

Siniša DIMKOVIĆ¹ i Nada DIMKOVIĆ²

Sažetak - Cilj ovog preglednog članka jeste da ukaže na problem anemije u hroničnoj srčanoj insuficijenciji i hroničnim bolestima bubrega koji je dugo smatran klinički beznačajnim. Novija istraživanja u poslednjoj dekadi pokazala su da to nije tačno i da problem anemije u hroničnoj srčanoj insuficijenciji treba posmatrati u okviru novog definisanog entiteta koji se označava kao sindrom kardio-renalne anemije. Ovaj sindrom ukazuje na interakcije između hronične srčane insuficijencije-hronične bubrežne insuficijencije i anemije zasnovane na principu pozitivne povratne sprege. U radu su prikazani mogući patofiziološki mehanizmi nastanka ovog sindroma, epidemiološke karakteristike i terapijski rezultati dosadašnjih istraživanja. Retrospektivne studije a potom prospektivne kontrolisane studije pokazale su da lečenje anemije supkutano aplikovanog rekombinovanog humanog eritropoetina i intravensko davanje preparata gvožđa u trajanju 3-6 meseci dovodi do: subjektivnog poboljšanja u smislu smanjenja učestalosti i intenziteta simptoma (uz poboljšanje funkcionalne klase određene po preporukama *New York Heart Association*); povećanja ejekcione frakcije leve komore; smanjenja mortaliteta; smanjenja broja rehospitalizacija uz smanjenje broja dana hospitalnog lečenja; smanjenja doza lekova koji se koriste kao dokazana "klasična terapija" (naročito diuretika) i poboljšanja bubrežne funkcije.

Ključne reči: Anemija; Hronična srčana insuficijencija; Hronična bubrežna insuficijencija; Komorbiditet

Uvod

Pojam sindroma kardio-renalne anemije (*cardio-renal anemia syndrome* ili *CRA syndrome* anglosaksonskih autora) predstavlja uobličenoje novog kliničkog entiteta predočenog od D. S. Silverberga i saradnika [1]. Ovaj klinički sindrom je pokušaj objašnjenja davno poznatih veza između bolesti srca i bubrega koji su praćeni anemijom a na koje se do sada, iako prisutne u svakodnevnoj kliničkoj praksi, malo obraćala pažnja. Sam sindrom predstavlja začarani krug hronične srčane insuficijencije, hronične bubrežne insuficijencije i anemije po poznatom principu pozitivne povratne sprege. Ovaj melstrom (morski vrtlog u blizini norveške obale), ako se ne leči, dovodi do ubrzanog fatalnog ishoda. Treba istaći da je hronična bubrežna insuficijencija, bar u svojoj početnoj fazi, skoro uvek prisutna kod bolesnika sa primarnom hroničnom srčanom insuficijencijom.

Anemija u hroničnim bolestima (*anaemia of chronic disease*-ACD ili u našoj svakodnevnoj praksi sekundarna anemija) dobro je poznat entitet. Zapaža se u raznim terminalnim bolestima: srca, bubrega, neoplazmi, dijabetes melitusu ili pak u traumi [2,3]. Po svom mehanizmu je obično hipoproliferativna i normocitna usled smanjenog stvaranja eritrocitne loze iz stem-ćelije u kostnoj srži zbog nedostataka eritropoetina [4]. Drugi mehanizam nastanka anemije je skraćeni vek eritrocita. Kao precipitirajući faktori nastanka anemije u ovim bolestima učestvuju: hipoferemija zbog zarobljavanja gvožđa u makrofagima i nemogućnosti njegovog iskorišćavanja [4] i povećana apoptoza progenitorskih ćelija eritrocitne loze zbog čega povećana sinteza eritropoetina ne može da omogući normalnu produkciju zrelih eritrocita [4,5]. Hipoferemija je posledica kompleksnog procesa koji započinje u makrofagima stvaranjem interleukina 6 (IL-6). IL-6

dovodi do pojačanog stvaranja proteina u jetri koji se naziva hepcidin [6,7]. Hepcidin ima to svojstvo da smanjuje resorpciju gvožđa u tankom crevu i oslobađanje gvožđa iz makrofaga [8].

U kardiovaskularnom kontinuumu hronična srčana insuficijencija (u daljem tekstu srčana insuficijencija) predstavlja završni, poslednji stadijum svih kardiovaskularnih bolesti, bez obzira da li su to bolesti ishemijske, hipertenzivne, valvularne ili imunozapaljenjske prirode. Iz tih razloga srčana insuficijencija ima danas epidemijski karakter i prema svim statističkim podacima zapadnog sveta, sa aspekta zdravstva, predstavlja najveći finansijski teret društva [9]. Prevalencija srčane insuficijencije u opštoj populaciji je oko 2%; oko 5% kod onih starijih od 55 godina i oko 10% kod onih preko 80 godina. Ona je i najčešći razlog hospitalizacije u zapadnom svetu. Jednogodišnji mortalitet je između 15-20% kod blažih oblika, a kod težih i do 50% [10,11]. U poslednje dve decenije, kako je to dokazao veliki broj svetskih kontrolisanih randomiziranih i duplo-slepih studija, napravljeni su strateški važni koraci u lečenju srčane insuficijencije koji su značajno promenili naša dotadašnja shvatanja: pored klasične terapije diureticima i kardiotonicima, paleti su dodati angiotenzin-konvertujući enzim (ACE) inhibitori, beta blokatori i/ili blokatori angiotenzinskih receptora [12]. Anemija kao čest pratilac srčane insuficijencije smatrana je manje važnim znakom i nekakako je bila po strani u našim razmišljanjima.

Rezultat, ne tako ekstenzivnih ispitivanja posljednjih godina, pokazali su da oko 40% bolesnika (statistički podaci se kreću 3%-61%) sa srčanom insuficijencijom ima anemiju/vrednosti hemoglobina (Hb) < 12 g%, koje su dobili Silverberg i saradnici [13], i da se stanje pogoršava sa težinom osnovne bolesti [13-16].

Skraćenice

ACE	- angiotenzin-konvertujući enzim
GFR	- <i>glomerular filtration rate</i>
Hb	- hemoglobin
HIF	- hipoksijom indukovani faktor
HBI	- hronična bubrežna insuficijencija
HSI	- hronična srčana insuficijencija
IL-6	- interleukin 6
NYHA klasa	- klasa po <i>New York Heart Association</i> preporukama
RAAS	- sistem renin-angiotenzin-aldosteron
rhEPO	- rekombinovani humani eritropoetin
TNF-alfa	- tumor-nekrosis faktor alfa

Sa druge strane, hronična bubrežna insuficijencija (HBI) je završni stadijum svih bubrežnih bolesti bez obzira na etiološke faktore. Anemija nastala u toku hronične bubrežne insuficijencije obično je normocitna i normohromna i zavisi od stepena oštećenja bubrežne funkcije. Naročito je izražena ako glomerulska filtracija (GFR) padne ispod 60 ml/min/1,73 m² [17]. Prevalencija anemije se progresivno pogoršava sa pogoršanjem bubrežne funkcije. Ispitivanja na 15 000 pacijenata sa HBI su pokazala da prevalencija anemije (prihvaćene su granične vrednosti od Hb < 12g% za muškarce i Hb < 11g% za žene) kod bolesnika sa GFR od 60 ml/min/1,73 m² iznosi 1%; kod bolesnika sa GFR od 30 ml/min/1,73 m² do 9%, a kod bolesnika sa GFR ispod 15 ml/min/1,73 m² oko 67% [17-19].

Cilj ovog preglednog rada je da ukaže na: patofiziološke mehanizme nastanka sindroma kardio-renalne anemije, klinički značaj ovog sindroma na osnovu dosadašnjih saznanja i konačno na terapijske mogućnosti lečenja anemije i prognozu.

Patofiziološki mehanizmi sindroma kardio-renalne anemije

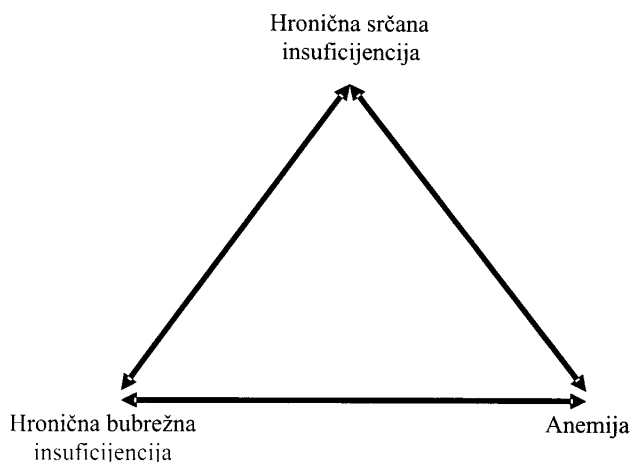
Mehanizmi nastanka anemije u ovom sindromu još uvek nisu razjašnjeni ali dosadašnja saznanja se mogu sublimirati u Shemi 1. Ovaj "bermudski trougao" se lako može pretvoriti u četvorougao ako se ovim entitetima doda i dijabetes melitus.

Silverberg sa saradnicima smatra da navedeni koncept interakcija ima najmanje šest elemenata [20]:

- Hronična srčana insuficijencija izaziva anemiju;
- Anemija pogoršava srčanu insuficijenciju;
- Hronična bubrežna insuficijencija izaziva anemiju;
- Anemija pogoršava hroničnu bubrežnu insuficijenciju;
- Hronična srčana insuficijencija pogoršava hroničnu bubrežnu insuficijenciju;
- Hronična bubrežna insuficijencija pogoršava hroničnu srčanu insuficijenciju.

Hronična srčana insuficijencija i anemija

Nastanak anemije u hroničnoj srčanoj insuficijenciji nije u potpunosti razjašnjen. Od 1994. go-



Shema 1. Sindrom kardio-renalne anemije

Fig 1. The cardio-renal anemia syndrome

dine do danas iskristalisala su se dva sasvim divergentna stava. Prvi, da je to beznačajan fenomen, male incidencije u srčanoj insuficijenciji, koji je posledica samo hemodilucije (zbog povećanog cirkulišućeg volumena); i drugi, koji su promovisali Silverberg i saradnici a označili su ga kao sindrom kardio-renalne anemije dajući mu klinički značaj [13,20].

Po svoj prilici anemija je posledica interakcije humoralnih činilaca. Najveću ulogu u nastanku anemije u srčanoj insuficijenciji ima inhibicija eritropetina. Inhibicija se odvija na dva nivoa: prvi nivo su bubrezi gde dolazi do smanjenog stvaranja eritropetina [21]. Drugi nivo je sama kostna srž. Naime, oštećeni miokard u srčanoj insuficijenciji stvara povećane količine citokina, naročito *tumor necrosis factor-alfa* (TNF-alfa) [22], koji ima supresivni efekt na kosnu srž tako što inhibiše efekt eritropetina na progenitorsku ćeliju eritrocitne loze [23,24]. TNF-alfa, takođe, onemogućava oslobađanje gvožđa iz retikulo-endotelnog sistema i na taj način smanjuju sintezu hemoglobina [21]. Malnutricija (zbog slabije resorpcije u crevima i poremećenog metabolizma u jetri zbog staze), ishemija kosne srži ili pak primena inhibitora ACE mogli bi biti doprinoseći faktori u nastanku anemije [25].

Sa druge strane, anemija dovodi do periferne hipoksije što rezultira vazodilatacijom, sa smanjenjem sistemske vaskularne rezistencije i padom krvnog pritiska. Ovaj fenomen dovodi do smanjenog predopterećenja (*preload*). Pad krvnog pritiska kompenzatorno stimuliše baroreceptore što aktivira adrenergični sistem koji pokušava da normalizuje krvni pritisak (tahikardija, povećani udarni volumen srca) i poboljša perfuziju perifernih tkiva (razvoj *high-output* srčane insuficijencije). Aktivacija simpatičkog sistema dovodi do generalizovane vazokonstrikcije ali sa patofiziološkog stanovišta najznačajnija je vazokonstrikcija renalnih arterija [26]. Ova vazokonstrikcija dovodi do hipoksije bubrega (smanjen bubrežni protok i glomerulska filtracija) uz aktivaciju prvenstveno cirkulišućeg

sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Aktivacija RAAS-a još više pogoršava vazokonstrikciju uz povećanu reapsorpciju vode i soli i povećanje intravaskulnog volumena [26]. Ovim mehanizmima se pridružuju i ishemija (vazokonstrikcija, tahikardija) i direktno toksično dejstvo kateholamina, angiotenzina II i aldosterona na miokard (posledična promena arhitektonike zbog miokardne fibroze i nekroze) sa klinički manifestnim znacima remodelovanja leve komore u smislu dilatacije i hipertrofije [27-29].

Pri tome, treba napomenuti da je već oštećen miokard mnogo osetljiviji na hipoksiju nego normalan srčani mišić [30]. To znači da će se klinički znaci srčane insuficijencije, ili pak ishemija miokarda, javiti i pri manjim promenama vrednosti Hb kod već oštećenog u odnosu na zdravo srce [31]. To su dokazala kako eksperimentalna tako i klinička ispitivanja. Kod zdravog srca tek pad vrednosti Hb ispod 5 g% dovodi do kliničkih znakova srčane insuficijencije [14].

Iako se svi kliničari slažu sa ovom konstatacijom, uloga anemije u nastanku srčane insuficijencije nije shvaćena sa dovoljnom ozbiljnošću pa se čak i ne pominje u vodičima dobre kliničke prakse. Utoliko pre što su dosadašnja ispitivanja kod bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom pokazala da pad vrednosti Hb od samo 1 g% dovodi do povećanja zajedničkog rizika za mortalitet i broj rehospitalizacija za čak 13% [25].

Hronična bubrežna insuficijencija i anemija

Hronična bubrežna insuficijencija je završni stadijum svih bubrežnih bolesti bez obzira na etiološke faktore (glomerulske ili tubulointersticijalne). Anemija je stalni pratilac HBI i pogoršava se smanjenjem bubrežne funkcije, kako je već istaknuto. Prevalencija anemije kod bolesnika sa HBI pre dijalize je od 31% [32] do 44% [33].

Postoje četiri osnovna mehanizma nastanka anemije u HBI. To su: a. smanjeno stvaranje eritropoetina; b. skraćen životni vek eritrocita; c. krvarenje (obično, gastrointestinalno ili tokom hemodijalize); d. nedostatak folata i vitamina B12 [34].

Daleko najznačajniji mehanizam nastanka anemije je smanjeno stvaranje eritropoetina [34]. Iako se eritropoetin stvara i u jetri, bubrež je primarno mesto njegove sinteze [34]. Glavni stimulus je hipoksija. Ona dovodi do stimulacije specijalnih intersticijalnih fibroblasta [tip I intersticijalnih ćelija] koji su mahom locirani dubuko u kori i u spoljašnjem delu srži bubrega [35]. Hipoksija dovodi do povećanja njihovog broja i širenja u spoljašnju koru kao i u predeo proksimalnih tubula (u nekim radovima transgenske prirode dokazano je da se eritropoetin stvara oko proksimalnih tubula, tako da primarno mesto sinteze eritropetina u bubrežgu nije poznato) [36]. Transkripcija gena eritropetina je regulisana posebnim faktorom koji se označava kao HIF (hipoksijom indukovani faktor). Iz ovoga se

vidi da mehanizam hipoksija-eritropoetin radi na principu negativne povratne sprege [34].

Hronična bubrežna insuficijencija i kardiovaskularne bolesti

Već razvijena HBI, a naročito definitivni prestanak rada bubrega (ESRD, *end-stage renal disease*), koji zahtevaju aktivnu terapiju, danas su na osnovu rezultata obimnih istraživanja shvaćeni i prihvaćeni kao jedan od nezavisnih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti [37]. Zato su članovi radne grupe *National Kidney Foundation* (NKF) još 1998. godine, a potom i 2002, dali preporuke za prevenciju nastanka kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika sa HBI [38]. Ove preporuke se baziraju na dokazanoj činjenici da bubrežni bolesnici koji se nalaze na redovnoj hemodijalizi imaju visoku prevalenciju nastanka kardiovaskularnih bolesti i da je mortalitet 10-30 puta veći nego u opštoj populaciji. Zato je Radna grupa predložila da se ovi bolesnici smatraju bolesnicima sa vrlo visokim (najvišim) rizikom za nastanak nepoželjnih kardiovaskularnih događaja [38]. Sa druge strane, i kardiolozi su shvatili značaj hroničnih bolesti bubrega kao faktora rizika, te se u izveštaju JNC-7 (*The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) za prevenciju, detekciju, evaluaciju i lečenje arte-rijske hipertenzije bolesnici sa postojećom HBI smatraju "neobično važnom indikacijom" za lečenje hipertenzije i proporučuju se niže ciljne vrednosti nego u populaciji bez ovog stanja [39,40].

Treba istaći da je dijabetesna nefropatija danas najčešći uzrok HBI, te je povećani kardiovaskularni rizik utoliko razumljiviji jer se dijabetes melitus smatra jednim od glavnih nezavisnih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Pri tome, dokazano je da bolesnici sa dijabetesnom nefropatijom i HBI imaju značajno veći rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti nego oni bolesnici koji imaju HBI druge etiologije [41].

HBI može na više načina da dovede do obolavanja kardiovaskularnog sistema i pogoršanja istih, naročito ako su već postojala prethodna kardiovaskularna oboljenja. Kao primarna oštećenja kardiovaskularnog sistema podrazumevaju se promene na krvnim sudovima i srcu [40]. Oštećenje krvnih sudova se manifestuje na dva načina: a) kao ubrzana ateroskleroza i b) arterioskleroza [40,42]. Oba oboljenja imaju visoku prevalenciju kod bolesnika sa HBI, a ateroskleroza je praćena i čestim kalcifikacijama [42]. Dijabetes melitus dovodi do mikro- i makroangiopatije sa izrazito povećanom incidencijom nepoželjnih kardiovaskularnih događaja uključujući i mortalitet [43]. Sve promene dovode do smanjene perfuzije na periferiji uz povećanje ukupnog perifernog otpora. Promene na srcu se manifestuju kao miokardiopatije (ishemijska, hipertenzivna, dijabetesna) ili samo kao hipertrofija leve komore zbog velike prevalencije hipertenzije (diskrepanca u potrebama za kiseonikom i perfuzionim

moгуćnostima srednjih i još češće malih arterija) [40]. Hipervolemija i anemija, kao stalni pratioci HBI, dodatno opterećuju srce što posledično dovodi do progresivne srčane insuficijencije. Od "netradicionalnih" faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti najznačajnije mesto ima mikroalbuminurija (kako kod bolesnika sa dijabetesom tako i bez njega) koja je prihvaćena i kao nezavistan faktor rizika [44]. Ona po svoj prilici dovodi do povećanog oksidativnog stresa i endotelne disfunkcije sa povećanom osetljivosću krvnih sudova na druge tradicionalne ili netradicionalne faktore rizika [44].

Terapijske implikacije i prognoza

Iz navedenog se vidi da je anemija i posledica i uzrok kako hronične srčane insuficijencije tako i bubrežne. Klinički važno pitanje je da li lečenje anemije može da dovede do subjektivnog (manja učestalost i intenzitet simptoma, poboljšanje kvaliteta života) i objektivnog poboljšanja srčane i bubrežne funkcije?

Lečenje anemije rekombinovanim humanim eritropoetinom (rhEPO, epopoetin ili EPO) kod bolesnika sa HBI, kako pre dijalize, tako i za vreme aktivnog lečenja, pokazalo je da pored poboljšanja vrednosti Hb i hematokrita EPO ima druge povoljne efekte [45,46]. Hematološki efekti podrazumevaju poboljšanu funkciju trombocita što smanjuje mogućnost krvarenja [47]. Povoljni nehematološki efekti posle 3-6 meseci aplikacije podrazumevaju: poboljšanje kvaliteta života (bolje kognitivne i seksualne funkcije, socijalni odnosi, spavanje, apetit) kao i aerobnog metabolizma [48,49]; ublaženje simptoma i znakova uremije [34]; redukciju edema makule kod bolesnika sa dijabetesom [50]; Značajnije povećanje tolerancije na napor uz poboljšano preuzimanje kiseonika u odnosu na placebo [51]; smanjenje mase leve komore (sa 178 na 147 g/m²) [52]; smanjenje periferne vaskularne rezistencije [34]; poboljšanje funkcionalne klase (određene po preporukama *New York Heart Association* - NYHA) [53]; poboljšanje ejsione frakcije leve komore [53]; smanjenje dužine i broja hospitalizacija [53] i smanjenje rizika za kardiovaskularni mortalitet [54]. Još ranih devedesetih godina potvrđeno je da rana primena EPO ne dovodi do ubrzanog napredovanja hronične bubrežne slabosti. Štaviše, tri studije, dve prospektivne i jedna retrospektivna (ukupno 219 bolesnika) pokazale su da je rana korekcija anemije u predijaliznoj fazi usporila napredovanje bubrežne slabosti i odložila prestanak rada bubrega [55-57]. Ovo je posebno značajno kod bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom.

Na evropskom tržištu se nalaze tri preparata eritropoetina [34]:

- epoetin-alfa (*Eprex R/EryproR, Johnson&Johnson*)
- epoetin-beta (*Neo-Recormon R, Hoffman Le Roche*)
- Darbepoetin-alfa (*Amgen, AranespTM*)

Kod bolesnika samo sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, naročito onih na dijalizi, epoetin se daje ako su vrednosti Hb <11 g% [34]. Kod bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom granična vrednost Hb je 12 g% [13,20,53]. Zbog manjih oscilacija u laboratorijskom određivanju hemoglobina u odnosu na hematokrit bolje je prihvatiti vrednosti prvog kao validne za procenu stepena anemije [58].

Supkutani (s.c.) način aplikacije smatra se efikasnijim od intravenskog (i.v.) zbog [59]: lakšeg pristupa (nemaju svi bolesnici fistule kao na dijalizi); manjih doza epoetina; postignutih istih terapijskih ciljeva. Iako izgleda paradoksalno da se postigne ista efikasnost supkutanim davanjem (manja bioraspoloživost leka - kod i.v. iznosi 100% a kod s.c. 48,8%) klinički rezultati nekoliko studija rađenih u SAD dodatno potvrđuju ovaj "paradoks". Ima više objašnjenja za to: manja neocitoliza stem-ćelija kod s.c. davanja; s.c. aplikacija produžava poluživot leka na 19-25 h (kod i.v. davanja 5-11 h) što znači da su progenitorske ćelije duže podložne delovanju epoetina što je nobično važno zbog povećanih koncentracija citokina koji inhibišu progenitorsku funkciju; i.v. aplikacija zahteva skoro 30% veće doze epoetina od s.c.; tip epoetina (epoetin beta se bolje resorbuje od alfa posle s.c. aplikacije); s.c. aplikacija ređe izaziva hipertenziju [60].

Iako se epoetin beta prvobitno davao u tri odvojene doze u toku nedelje, novija istraživanja su pokazala da aplikacija iste doze samo jednom nedeljno s.c. daje iste rezultate. Iz tih razloga epoetin-beta sa danas aplikuje obično u jednoj dozi nedeljno od 75-150 i.j./kg tj. 4000-10000 i.j./nedeljno [13,20,34,53,59,61]. Uobičajena doza je 6000 i.j./nedeljno aplikovana supkutano. U zavisnosti od težine anemije doza se aplikuje svake nedelje ili na dve nedelje pri čemu se prvi pozitivni efekti zapažaju posle 3 meseca terapija [51]. Ciljne vrednosti hemoglobina su jednake ili veće od 12 g% što odgovara vrednostima hematokrita od 36% [34].

Svakom bolesniku pre otpočinjanja lečenja anemije epoetinom treba odrediti rezerve gvožđa. One su obično snižene i zato se uporedo sa davanjem epoetina daju i preparati gvožđa jer se poboljšava terapijski efekat epoetina. Primena oralnih preparata gvožđa nije dovoljna za adekvatnu sintezu hemoglobina te se zato savetuje primena samo intravenskog gvožđa [34,59]. Vrednosti saturacije transferinom treba održavati iznad 20%, a vrednosti feritina u serumu treba da budu veće od 100 ng/ml [34,59].

Postoji opšta saglasnost da primenu transfuzija opranih eritrocita treba ostaviti kao poslednju mogućnost lečenja anemije po strogo hematološki indikovanim kriterijumima [62].

Dosadašnje studije u kojima je praćeno lečenje anemije epoetinom i preparatima gvožđa kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i hroničnom srčanom insuficijencijom dokazale su bolju prognozu i manji kardiovaskularni morbiditet i mortalitet od onih bolesnika kod kojih anemija nije lečena na ovaj način [6,14,34].

Nove studije koje su u toku (CREATE, ACORD i IRIDIEMU) trebalo bi da nam daju odgovor kada je najoptimalnije vreme za započinjanje lečenja anemije i kako lečiti svakog bolesnika ponaosob (individualizacija terapije) [63].

Zaključak

Anemija u okviru hronične bubrežne insuficijencije i hronične srčane insuficijencije dugo je smatrana uzgrednim nalazom. Hipoteza da ova tri enti-

teta čine začarani krug sindroma kardio-renalne anemije sa patofiziološkim mehanizmom pozitivne povratne sprege dokazana je većim brojem ne tako velikih studija. Kod bolesnika sa ovim sindromom lečenje anemije istovremenom aplikacijom rhEPO supkutano i preparata gvožđa intravenski značajno je smanjilo subjektivne tegobe i objektivno poboljšalo parametre srčane funkcije i poboljšalo prognozu ovih bolesnika u smislu smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Literatura

1. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. Review: the importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:681-6.
2. Cash JM, Sears DA. The anemia of chronic disease: spectrum associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. *Am J Med* 1989;87:638-43.
3. Schilling RF. Anaemia of chronic disease: a misnomer. *Ann Intern Med* 1991;115(7):572-3.
4. Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anaemia of chronic disease. *Blood* 1992;80(7):1639-47.
5. Papadaki HA, Kritikos HD, Gemetzi C, Koutala H, Marsh JC, Boumpas DT, et al. Bone marrow progenitor cell reserve and function and stromal cell function are defective in rheumatoid arthritis: evidence for a tumor necrosis factor alpha-mediated effect. *Blood* 2002;99(5):1610-9.
6. Schrier SL. Anemia in chronic disease. Available from <http://www.uptodate.com>. UpToDate 2005. Vol 13, No1.
7. Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, Katsaraki A, Seferiadis K, Drosos AA. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999;92(2):153-60.
8. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102(3):783-8.
9. Gaziano JM. Global Burden of Cardiovascular Disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:1-19.
10. Miller LW, Missov ED. Epidemiology of heart failure. *Cardiol Clin* 2001;19:547-55.
11. Petrie MC, Bery C, Stewart S, McMurray JJV. Failing aging hearts. *Eur Heart J* 2001;22:1978-90.
12. Bristow MR, Linas S, Port JD. Drugs in the treatment of heart failure. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:569-99.
13. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *Perspect Biol Med* 2004;47(4):575-89.
14. Colucci WS. Impact of anemia in patients with heart failure. Available from <http://www.uptodate.com>. UpToDate 2005. Vol 13, No1.
15. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995;333:1190-5.
16. Wisnitski N, Aimison P, Lyle M. Is anemia a cause for heart failure in elderly? *Heart* 2001;85(Suppl 1):P4.
17. Hsu CY. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11(3):337-41.
18. Hsu, CY, McCulloch CE, Curchan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the third national health and nutritional examination survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):504-10.
19. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the third national health and nutritional examination survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002;162(12):1401-8.
20. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchekiner J, Sheps D, Keren G, 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;58(1):S37-S45.
21. Means RT. Advances in the anemia of chronic disease. *Int J Hematol* 1999;70(1):7-12.
22. Herrera-Garza EH, Stetson SJ, Cubillos-Garzon A, Voeltch MT, Farmer JA, Rorre-Amione G. Tumor necrosis factor: a mediator of disease progression in the failing heart. *Chest* 1999;115:1170-4.
23. Iverson PO, Woldbaek PR, Tonnessen T, Christenson G. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:R166-R172.
24. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oval H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27(5):1201-6.
25. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(5):959-66.
26. Anand IS, Chandrasekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamics and plasma hormones. *Br Heart J* 1993;70:357-62.
27. Katz AM. The cardiomyopathy of overload: an unnatural growth response in the hypertrophied heart. *Ann Intern Med* 1994;121:363-71.
28. Johnson DB, Dell Italia LJ. Cardiac hypertrophy and failure in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:186-91.
29. Sunder-Plassman G, Horl WH. Effect of erythropoietin on cardiovascular diseases. *Am J Kidney Dis* 2001;38(Suppl 1):S20-S25.

30. Wu W-C, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HH. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-6.
31. Goodnough LT, Bach RG. Anemia transfusion and mortality. *N Engl J Med* 2001;345:1272-4.
32. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin MC, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.
33. Longenecker JG, Coresh J, Klag MJ, Levey AS, Martin AA, Fink NE, et al. Validation on the end-stage renal disease Medical evidence report: the CHOICE study. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:520-9.
34. Berns JS, Cronin RE, Henrich WL. Erythropoietin for the anemia of chronic renal failure. Available from <http://www.uptodate.com>. UpToDate 2005. Vol 13, No 1.
35. Maxwell PH, Osmond MK, Pugh CW, Heryet A, Nicholls LG, Tau CC, et al. Identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. *Kidney Int* 1993;44(5):1149-62.
36. Loya F, Yang Y, Lin H, Goldwasser E, Albitar M. Transgenic mice carrying the erythropoietin gene promoter linked to lacZ express the reporter in proximal convoluted tubule cells after hypoxia. *Blood* 1994;84(6):1831-36.
37. Luno J, Ruilope LM, Ritz E. Renal disease as a cardiovascular risk factor: introduction. *Kidney Int* 2005;67(Suppl 93):S1-S2.
38. NKF:Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease. Part VI: screening and treatment for cardiovascular disease in patients with chronic renal disease (CRD). Available from <http://www.uptodate.com>. UpToDate 2003. Vol 11, No 2.
39. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
40. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullen B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:2154-69.
41. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1-S265.
42. London GM, Marchais SJ, Guerin AP. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1713-24.
43. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic patients. *JAMA* 2001;286:421-6.
44. Ritz E. Renal dysfunction as novel risk factor: microalbuminuria and cardiovascular risk. *Kidney Int* 2005;67(Suppl 93):S25-S28.
45. Lim VS, DeGowin RL, Zavala D, Kirchner PT, Abels R, Perry P, et al. Recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1989;110(2):108-14.
46. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function; A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66(2):753-60.
47. Kaupke CJ, Butler GS, Vaziri ND. Effect of recombinant human erythropoietin on platelet production in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1993;3(10):1672-9.
48. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (the SLEPO Study). *Am J Kidney Dis* 1999;34(6):1089-95.
49. Pickett JL, Theberge DC, Brown WS, Schweitzer SU, Nissenon AR. Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function. *Am J Kidney Dis* 1999;33(6):1122-30.
50. Friedman EA, Brown CD, Berman DH. Erythropoietin in a diabetic macular edema and renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1995;26(1):202-8.
51. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Techan BP, Rudnick MR, et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995;25(4):548-54.
52. Portoles J, Torralbo A, Martin P, Rodrigo J, Herreo JA, Barrientos A. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29(4):541-8.
53. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1775-81.
54. Mocks J. Cardiovascular mortality in haemodialysis patients treated with epoetin Beta-A retrospective study. *Nephron* 2000;86:455-62.
55. Roth D, Smith RD, Schulman G, Steinman TI, Hatch FE, Rudnik MR, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994;24:777-84.
56. Kuriyama S, Tomonari H, Zoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1977;77:176-85.
57. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Man NK. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:307-12.
58. Revised European best practice guidelines for management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):ii1-ii47.
59. NKF-DOQI Clinical practice guidelines for anemia of chronic renal failure. IV: administration of epoetin. *Am J Kidney Disease* 2001;37(Suppl 1):S207-S238.
60. Besarab A. Optimizing anemia management with subcutaneous administration of epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl 6):vi10-vi15.
61. Locatelli F. Once weekly treatment with epoetin-beta. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl 6):vi26-vi30.
62. British Committee for standards in haemathology, blood transfusion task force. *Br J Haemathol* 2001;113:24-53.
63. Levin A, Locatelli F, Muihead N, Ritz E. Current and future challenges in anemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl 6):vi1-vi2.

Summary

Introduction

The problem of anemia in congestive heart failure and chronic kidney disease was thought to be insignificant for a long period of time. Recent investigations pointed out that the problem of anemia should be defined in the context of the cardio-renal anemia syndrome. A positive feedback mechanism indicates that cardio-renal anemia syndrome is due to an interaction between congestive heart failure, chronic renal failure and anemia.

The aim of the study was to present the possible pathophysiological mechanisms of this syndrome, epidemiological characteristics and therapeutic results of the former investigations.

Results

The results of the retrospective and prospective controlled trails have shown that management of anemia with subcutaneous

administration of recombinant human erythropoietin together with intravenous iron infusion for at least 3-6 months lead to: relief of symptoms (improved NYHA functional class); increased left ventricular ejection fraction; reduced cardiovascular morbidity and mortality; reduced number of rehospitalizations; reduced requirements for usual therapeutic agents (especially diuretics); and improved renal function.

Conclusion

In patients with heart and kidney disease anemia should be routinely identified and appropriately treated. Subcutaneous recombinant erythropoietin and intravenous iron may significantly improve overall survival and quality of life of these patients.

Key words: Anemia; Heart Failure, Congestive; Kidney Failure, Chronic; Comorbidity

Rad je primljen 12. IV 2006.

Prihvaćen za štampu 3. V 2006.

BIBLID.0025-8105:(2007):LX:7-8:357-363.