

hemoglobinei, hematocritului recomandate de Asociația Europeană de Dializă și Transplant renal (Hb > 110 g/l, Ht > 33%). De asemenea, utilizarea permanentă a EPO pe lângă ameliorarea anemiei, permite de a crește valorile proteinei serice generale și scăderea intoxicației uremice. În același timp, calitatea vieții pacienților dializați depinde de mai mulți factori, inclusiv: regim de dializă de 3 ori pe săptămână, aproximativ 12h și în mod obligator administrarea de EPO într-un volum care ar permite o majorare a hemoglobinei, hematocritului, proteinei serice generale.

## BIBLIOGRAFIE

1. DOWLING T.C. Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: an overview. // Nephrol. Dial. Transplant., 2002 Vol. 17, № 5, p. 2 – 7.
2. FRANCESCO L.F, POZZONI P., LUCIA DEL VECCHIO. Recombinant human epoetin beta in the treatment of renal anemia. // Therapeutics and Clinical Risk Management, 2007, Vol. 3, № 3, p. 433 – 439.
3. KLIGER A. S., FISHBANE S., FINKELSTEIN F.O. Erythropoietic Stimulating Agents and Quality of a Patient's Life: Individualizing Anemia Treatment. // Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2012, Vol. 7, p. 354 – 357.
4. TĂNASE A., CEPOIDA P. Insuficiența renală. Chișinău, 2009, p. 351.
5. TĂNASE A., CEPOIDA P., EVDOCHIMOV L. Protocolul Clinic Național Insuficiența Renală Cronică sub dializă, Chișinău 2009.
6. TĂNASE A. Calitatea hemodializei. Studiul II: Managementul anemiei la pacienții cu Insuficiență Renală Cronică. // Arta Medica, 2005, Vol. 6, № 15, p. 34 – 40.
7. WALTER H.H., VANRENTERGHEM Y.V. Optimal Treatment of Renal Anaemia (OPTA): improving the efficacy and efficiency of renal anaemia therapy in haemodialysis patients receiving intravenous epoetin. // Nephrol. Dial. Transplant., 2012 Nov. 17, Vol. 20, № 3, p. 1126 – 1132.
8. ГУРЕВИЧ Я., ГУРЕВИЧ. А.К. Анемия при Хронической Болезни Почек. Санкт-Петербург, 2007.
9. DIMKOVIĆ N. Erythropoietin-beta in the treatment of anemia in patients with chronic renal insufficiency. 2011, <http://www.pubmed.org/>
10. Neorecormon prospect. <http://www.ema.europa.eu/>
11. Raport european public de evaluare (EPAR) Neorecormon EMEA/h/c/116 <http://www.emea.europa.eu/>

## ACTUALITĂȚI ÎN SINDROMUL CARDIORENAL

**Petru Cepoida**

IMSP Spitalul Clinic Republican

### Summary

#### *Novelities in cardiorenal syndrome*

Although, the close relations between cardiovascular and urinary systems are well known during a number of decades, cardiorenal syndrome as an isolated clinical entity was proposed by Ronco C. et al. only in 2008. In the same time the presented classification cannot determine the moment when the vicious circle is closed and progressive decompensation of the cardiovascular or urinary system develops. As well, such important clinical problems as diagnosis, prophylaxis

and treatment are not sufficiently elucidated in his work. Literature review represent an attempt to solve the yet mentioned scientific problems.

## **Rezumat**

Cu toate că prezența unor interrelații complexe dintre sistemul cardiovascular și renourinar este cunoscută pe parcurs de mai multe decenii, sindromul cardiorenal în calitate de o condiție patologică aparte a fost propus numai în 2008 de către Ronco C. et al. În același timp, clasificarea propusă nu permite determinarea momentului când se încheie cercul vicios cu decompensare progresivă a sistemului cardiovascular/ renourinar. De asemenea, sunt insuficient elucidate astfel de probleme clinice importante ca diagnostic, profilaxie și tratament. Revista literaturii actuală reprezintă o încercare de întrecere a deficitelor sus-menționate.

## **Actualitatea**

Maladiile cardiovasculare reprezintă principală cauză de mortalitate în țările dezvoltate. Numărul de pacienți crește vertiginos odată cu îmbătrânirea populației. Sindromul cardiorenal se determină la fiecare a zecelea pacient cardiologic cu patologie renală asociată (datele proprii nepublicate în baza consultațiilor nefrologice în IMSP Institutul de Cardiologie, în total peste 300 de consultații). Cu toate că coexistența insuficienței renale și cardiace afectează semnificativ prognosticul pacientului, iar ponderea pacienților afectați este destul de mare, la momentul actual nu există ghiduri speciale de conduită a astfel de bolnavi cu indicarea particularităților de diagnostic, profilaxie și tratament.

## **Obiectivele lucrării**

Evaluarea abordărilor actuale referitor la definiția, clasificarea, particularitățile de profilaxie, diagnostic și tratament al sindromului cardiorenal.

## **Material și metode**

Revista literaturii de specialitate referitor la abordările actuale față de sindrom cardiorenal. Căutare extensivă în baza de date PubMed prin intermediul motorului de căutare Medline a depistat 145 de publicații, ce conțin termenul „sindrom cardiorenal” în titlul lucrării. 127 din 145 de lucrări depistate au fost elaborate în ultimii 5 ani. În primele 6 luni ale anului curent au apărut încă 49 de publicații noi, consacrați acestei patologii. Revista literaturii a fost axată la precizarea definiției și clasificării „sindromului cardiorenal”, determinarea valorii lui prognostice, particularităților de profilaxie, diagnostic și tratament.

## **Rezultate și discuții**

Raportul între sistemul cardiovascular și renourinar este unul bidirecțional: mortalitatea cardiovasculară este sporită la pacienții cu boala cronică de rinichi, în special, la cei cu insuficiență renală cronică terminală, de 10-100 de ori în unele subgrupe [12]. Acest raport la nivel patogenetic se realizează inclusiv și la nivelul sistemului de renină-angiotensină-aldosteron, substanțele biologice active ale cărora sunt produse la nivel renal (renină) și au atât cordul cât și rinichii ca organele-țintă. În 2004 National Heart, Lung and Blood Institute a definitivat sindromul cardiorenal ca o stare patologică în care încercările de tratament insuficienței cardiace congestive falimentează din cauza filtrației glomerulare reduse. Se presupune că reducerea filtrației glomerulare este cauzată de insuficiență cardiacă congestivă, încheind astfel cercul vicios. Studiile epidemiologice și trialuri clinice au demonstrat că filtrația glomerulară redusă este asociată cu prognosticul nefavorabil. Deoarece micșorarea filtrației glomerulare sub 60 ml/min x 1,73 m<sup>2</sup> (insuficiență renală cronică) se observă la 1/3-2/3 din pacienți din trialuri clinice mari [5], problema diagnosticării și tratamentului sindromului cardiorenal a căpătat o valoare practică indiscutabilă.

Cu toate că existența interacțiunilor între sistemul cardiovascular și sistemul renourinar este recunoscută de mai mult de o sută de ani, termenul de „sindrom cardiorenal” a fost introdus

în practica medicală relativ recent: acest concept de prima dată a fost formulat în lucrarea lui Ronco C. et al. [7]. Sindromul cardiorenal conform clasificării Ronco C. se împartă în 5 subtipuri: tip I (sindromul cardiorenal acut) (insuficiența cardiacă acută (ICA) condiționează dezvoltarea insuficienței renale acute (IRA)), tip II (sindromul cardiorenal cronic) (insuficiență cardiacă congestivă (ICC) contribuie la dezvoltarea bolii cronice de rinichi (BCR)), tip III (sindromul renocardiac acut) (IRA produce ICA în urma dereglărilor echilibrului hidro-salin și oligoanuriei), tip IV (sindromul renocardiac cronic) (IRC conduce la dezvoltarea ICC) și tip V (afectarea simultană a cordului și rinichilor în cadrul unor patologii de sistem) [7].

Clasificarea prezentată grupează pacienții cu afectare simultană a sistemului cardiovascular și renourinar conform factorului cauzal (rolul primordial al insuficienței cardiace, renale, influența unui factor etiologic extern) și evoluției maladiei de bază (acută, cronică). În plan metodologic este important de menționat că la momentul actual există definiții clare / criterii de diagnostic pozitiv, formulate în cadrul medicinei bazate pe dovezi, ai insuficienței renale acute/ cronice, insuficienței cardiace acute / cronice, precum și maladiilor de sistem. În același timp, la majoritatea pacienților cu afectare preponderentă cardiovasculară / renală este greu de apreciat nivelul inițial de afectare a sistemului asociat (împiedică în confirmare dezvoltării a insuficienței acestui sistem). De asemenea, nu sunt elaborate criterii de obiectivizare a rolului cauzal a tulburărilor într-un sistem asupra altui sistem.

Ținând cont de statutul nedefinit al sindromului cardiorenal este interesant de analizat această entitate nozologică nouă din puncte de vedere a caracteristicilor de bază: diagnosticului, particularităților de profilaxie și tratament, valorii prognostice.

Diagnosticul sindromului cardiorenal de tip I, II, III și IV conform clasificării prezentate de Ronco C. se bazează pe identificarea disfuncției cardiace și renale acute sau cronice, care pot fi precizate conform ghidurilor internaționale în vigoare. Cel mai dificil la astfel de pacienți este de demonstrat rolul cauzal al insuficienței cardiace / renale în dezvoltarea consecutivă a insuficienței renale/ cardiace. Sindromul cardiorenal de tip V poate fi diagnosticat la pacienții cu maladiile de sistem, diagnosticul cărora este clar definit conform criteriilor corespunzătoare ale ACR (American College of Rheumatology) și EULAR (European League Against Rheumatism).

Cu toate că concentrația creatininei serice și rata de filtrație glomerulară estimată (formulele utilizate: Cockcroft-Gault, MDRD) este important de menționat că diferiți marcheri ai funcției renale pot avea o valoare aparte la pacienții cu sindrom cardiorenal. Spre exemplu, creșterea valorilor ureei este un factor independent de risc de mortalitate totală la pacienții cu sindrom cardiorenal. Această corelație poate fi explicată prin dezvoltarea azotemiei prerenale la pacienții cu decompensare a funcției cardiace, care în unele cazuri se manifestă înainte de majorare a nivelului de creatinină în ser [1]. De asemenea, un număr de studii a demonstrat că cistatina C mai bine reflectă funcția renală la pacienții cu sindrom cardiorenal. Creșterea cistatinei C a fost înregistrată și la pacienții cu afecțiunile cardiace acute. Majorarea nivelului cistatinei C datorită ambelor componente sindromului cardiorenal, eventual, îl poziționează ca markerul de elecție în evaluare integrală a sindromului cardiorenal [13]. Alte substanțe cu rolul diagnostic în apreciere a gravității și direcției evolutive a sindromului cardiorenal includ: BNP (brain natriuretic peptide – peptida natriuretică din creier), pro-BNP, NGAL (lipocalina asociată cu gelatinaza neutrofilelor), KIM-1 (molecula injuriei renale -1), MCP-1 (peptida monocitară chemotactică), Netrina-1, interleucina 18 și NAG (N-acetil- $\beta$ -glucozaminidaza). Însă, pentru precizare a rolului lor diagnostic și pronostic in vivo este necesară efectuare a trialurilor respective.

Tratamentul reușit al patologiei de bază reprezintă mijlocul principal de profilaxie a sindromului cardiorenal [2]. De asemenea, este important de prevenit condițiile care potențial pot solda în dezvoltarea insuficienței renale acute (ex. limitarea timpului de circulație extracorporală, evitarea hemoragiilor masive, precum și micșorarea hemolizei intraoperatorii în cadrul intervențiilor cardiocirurgicale) și cronice (evitarea administrării preparatelor potențial nefrotoxici, în special combinarea lor). Referitor la toxicitatea medicamentoasă este important de

luat în considerare scăderea funcției hepatice de detoxificare la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată.

Tratamentul sindromului cardiorenal este o problemă interdisciplinară complicată. Practic, sunt importante următoarele întrebări: particularitățile tratamentului medicamentos, non-medicamentos și chirurgical al pacienților cu sindromul cardiorenal, influența tratamentului reușit al patologiei cardiovasculare asupra ameliorării funcției renale. Este în general acceptat faptul că sindromul cardiorenale de tip I și II au componente reversibile importante. Ameliorarea funcției ventriculului stâng care a fost realizată prin amplasarea aparatului special, ultrafiltrație sau după transplant cardiac a fost asociată cu majorarea funcției renale. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, diureticii, blocantele receptorilor angiotensinei II și medicamentele inotrop-pozitive s-au demonstrat a fi eficiente la pacienții cu sindrom cardiorenal [4].

Valoare prognostică a sindromului cardiorenal a fost confirmată într-un număr de studii, care au analizat evoluția insuficienței cardiace în cadrul diferitor trialuri cardiologice. În metaanaliza efectuată de către Smith G. a fost demonstrat faptul că mortalitatea pacienților cu ICC gravă timp de un an a fost 24% în caz de funcție renală normală, 38% - în caz de disfuncție renală ușoară și 51% - în caz de insuficiență renală (creatinina serică > 133 mcmol/l). În urma analizei efectuate a fost demonstrat faptul că mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă crește cu 15% odată cu reducerea filtrației glomerulare cu 10 ml/min. Analiza datelor trialului CHARM a demonstrat că mortalitatea cardiovasculară crește statistic semnificativ începând cu reducerea ratei filtrației glomerulare sub 75 ml/min la pacienții cu diferite patologii cardiovasculare complicate cu insuficiență cardiacă congestivă. În caz de micșorare a filtrației glomerulare sub 45 ml/min riscul decesului a crescut de aproape 3 ori în comparație cu grupa de control, cu filtrație glomerulară normală. Este important de menționat că această creștere a mortalității cardiovasculare a fost independentă de fracției de ejeție a ventriculului stâng la pacienții cu FE > 45% [6].

Pentru o orientare corectă a eforturilor terapeutice este important de precizat cum influențează evoluția insuficienței cardiace congestive în funcție de agravare sau ameliorare a insuficienței renale sub tratamentul indicat. Cea mai extensivă metaanaliza aparține lui Damman K. et al. [3], care a studiat problema sus-menționată la 18.000 de pacienți. Această metaanaliza a demonstrat existența unei corelații directe dintre agravarea insuficienței renale obiectivizată prin creșterea concentrației creatininei serice și creșterea mortalității totale. Majorarea nivelului de creatinina serică până la 27 mcmol/l (reducere a RFG estimate până la 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nu a fost asociată cu o creștere simultană a mortalității. În același timp, majorarea nivelului de creatinina serică până la 44 mcmol/l (reducere a RFG estimate până la 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a fost asociată cu majorarea mortalității de 1,5 ori, iar disfuncție renală mai gravă (reducere a RFG estimate peste 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a fost asociată cu creșterea mortalității de 3 ori [3].

În același timp, simplă creștere a ratei de filtrație glomerulară nu este suficientă pentru ameliorare prognosticului pacienților: cele 2 studii efectuate de către Testani J. et al. [10,11] au demonstrat că pacienții cu variații semnificative ale filtrației glomerulare, indiferent de direcția schimbării, au avut un pronostic în general mai rău în comparație cu pacienții cu funcție renală stabilă (în total în ambele studii au fost implicate peste 1.000 de bolnavi, inclusiv trialul ESCAPE). Această situație poate fi explicată prin necesitate administrării a diureticelor de ansă pacienților celor mai gravi – cu majorare ulterioară artificială a ratei de filtrație glomerulară.

În plan pronostic sunt importante și eventuală cauză a înrăutățirii funcției renale. Spre exemplu, trialul SOLVD a demonstrat că cu toate că administrarea inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei (Enalaprilului) a fost asociată cu micșorarea filtrației glomerulare la începutul tratamentului, această grupă a demonstrat o rată mai mare de supraviețuire în comparație cu lotul placebo. Peste 3 luni de tratament a fost observată tendință spre revenire a funcției renale la valorile inițiale [9].

## Concluzii

Sindromul cardiorenal reprezintă o problemă interdisciplinară formulată relativ recent (2008). La momentul actual nu sunt definitiv precizate criteriile obiective de diagnostic pozitiv, sunt puțin studiate particularitățile conduitei astfel de pacienți. Pe viitor, determinarea specificului în diagnosticul și managementul astfel de pacienți va fundamenta aplicabilitatea practică a acestui sindrom. La momentul actual, în baza datelor epidemiologice diagnosticarea sindromului cardiorenal poate fi considerată științific fundamentată la pacienții cu rata filtrației glomerulare  $< 75 \text{ ml/min/1,73m}^2$  asociată cu fracție de ejeție a ventriculului stâng  $< 45\%$ . Luând în considerație sensibilitatea și specificitatea sporită a altor marcheri ai disfuncției renale decât creatinina serică (ex. cistatina C), este importantă evidențierea aplicabilității practice a astfel de indicatori de laborator.

## Bibliografie

1. Aronson D., Mittleman M., Burger A., Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am. J. Med.* 2004; 116:466.
2. Cruz D., Cardiorenal syndrome in critical care: the acute cardiorenal and renocardiac syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 Jan;20(1):56-66.
3. Damman K., Navis G., Voors A. et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007; 13:599.
4. Freda B., Mallidi J., Braden G., Diuretics or Ultrafiltration for Acute Decompensated Heart Failure and Cardiorenal Syndrome? *Am. J. Kidney Dis.* 2013 Mar 30. pii: S0272-0286.
5. Heywood J., Fonarow G., Costanzo M. et al., 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.
6. Hillege H., Nitsch D., Pfeffer M. et al., Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113:671.
7. Ronco C., Haapio M., House A., Anavekar N., Bellomo R., Cardiorenal syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008 Nov 52(19): 1527–39
8. Smith G., Lichtman J., Bracken M. et al., Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 47:1987.
9. Testani J., Kimmel S., Dries D., Coca S., Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ. Heart. Fail.* 2011; 4:685.
10. Testani J., McCauley B., Chen J. et al., Clinical characteristics and outcomes of patients with improvement in renal function during the treatment of decompensated heart failure. *J. Card. Fail.* 2011; 17:993.
11. Testani J., McCauley B., Kimmel S., Shannon R., Characteristics of patients with improvement or worsening in renal function during treatment of acute decompensated heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106:1763.
12. United States Renal Data System: Excerpts from the USRDS 2007 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Minneapolis, MN 2007.
13. Vernuccio F., Grutta G., Ferrara F., Novo G., Novo S., Sindrome cardiorenale: il ruolo dei nuovi marker biochimici. *Recenti Prog Med.* 2012 Dec;103(12):559-63.