

Niewydolność serca po przeszczepie nerek — część II. Możliwości leczenia

Anna Cichocka, Małgorzata Lelonek

Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Transplantacja nerek jest leczeniem z wyboru w schyłkowym stadium niewydolności nerek. Mimo że u pacjentów po przeszczepie nerek ryzyko sercowo-naczyniowe jest mniejsze w stosunku do osób kontynuujących dializoterapię, a przeszczep wiąże się z regresją przerostu lewej komory, niewydolność serca u biorców nerek występuje 3-krotnie częściej niż w populacji ogólnej i ma najpoważniejsze rokowanie ze wszystkich powikłań kardiologicznych. Prawie u 40% biorców stwierdza się zdarzenia sercowo-naczyniowe w okresie 36 miesięcy od transplantacji.

W celu poprawienia rokowania i jakości życia pacjentów po przeszczepie nerki istotne są profilaktyka czynników ryzyka rozwoju niewydolności serca oraz skuteczne strategie postępowania terapeutycznego. (Folia Cardiologica Excerpta 2011; 6, 3: 180–188)

Słowa kluczowe: niewydolność serca, przeszczep nerek, leczenie

Redukcja czynników ryzyka

W leczeniu niewydolności serca po przeszczepie nerek istotne jest optymalne postępowanie w przypadku czynników, które prowadzą do rozwoju i progresji choroby [1] (tab. 1).

Postępowanie z nowymi czynnikami ryzyka, takimi jak podwyższone stężenie białka C-reaktywnego czy hiperhomocysteinemia, jest tematem obecnie prowadzonych badań klinicznych [1].

Leczenie dyslipidemii

Statyny

Mimo potwierdzonych korzyści z terapii statynami w kardiomiopatii niedokrwiennej będącej najczęstszą przyczyną niewydolności serca stosowanie tych leków u pacjentów po transplantacji nerek z niewydolnością serca nie jest jeszcze rutynową praktyką. W wielu przypadkach rozpoczęcie leczenia statynami jest opóźniane do momentu wystąpienia pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego [2].

Badanie ALERT jest największym badaniem przeprowadzonym u pacjentów po przeszczepie nerki, w którym potwierdzono, że korzyści z terapii statynami uzyskane w ogólnej populacji obserwuje się również u biorców nerek [3]. W badaniu tym wykazano, że leczenie fluwastatyną zmniejsza o 35% częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon sercowy, niezakończony zgonem zawał serca i konieczność rewaskularyzacji wieńcowej). Istotne było wczesne rozpoczęcie terapii statynami. Częstość występowania zgonu sercowego i zawału serca niezakończonego zgonem zmniejszyła się u tych pacjentów, którzy zaczęli leczenie fluwastatyną w ciągu 4,5 roku po transplantacji. Natomiast ci chorzy, którzy rozpoczęli terapię później, odnieśli mniejsze, nieznaczące statystycznie korzyści.

Holdaas i wsp. [4] udokumentowali, że stężenie lipidów rośnie po transplantacji, osiągając maksymalne wartości po 2–3 miesiącach, o 20–30% wyższe niż przed przeszczepem. W jednym z badań stężenie cholesterolu całkowitego po 6 miesiącach

Adres do korespondencji: Lek. Anna Cichocka, Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego, ul. Sterlinga 1/3, 91–425 Łódź, tel./faks: (42) 636 44 71, e-mail: aniacichocka30@wp.pl

Tabela 1. Możliwości redukcji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego po przeszczepie nerek [1]

| Czynnik ryzyka | Postępowanie |
|--------------------------------------|---|
| Nadciśnienie tętnicze | Leki przeciwnadciśnieniowe, w szczególności ACEI |
| Dyslipidemia | Dieta, leki hipolipemizujące, głównie statyny |
| Cukrzyca | Ścisła kontrola glikemii |
| Palenie tytoniu | Zaprzestanie palenia |
| Brak aktywności fizycznej | Umiarkowany poziom aktywności fizycznej w ciągu 30 minut przez większość dni w tygodniu |
| Podwyższone stężenie homocysteiny | Witaminy z grupy B, kwas foliowy |
| Zakażenie CMV | Acyklowir |
| Proteinuria | ACEI |
| Nadczynność przytarczyc | Blokery kanału wapniowego |
| Mocznica, wzrost stężenia kreatyniny | Modyfikacja leczenia immunosupresyjnego |
| Anemia | Leczenie przyczynowe anemii: suplementacja żelaza, kwasu foliowego, witaminy B12, erytropoetyny |

ACEI (*angiotensin converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; CMV (*cytomegalovirus*) — cytomegalowirus

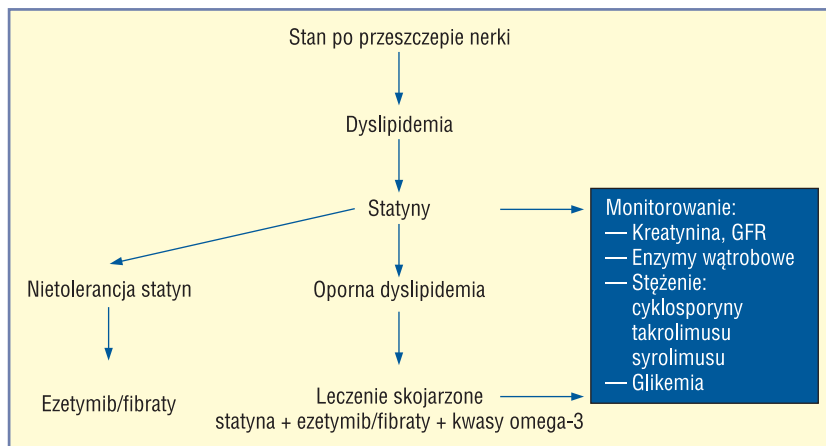
od przeszczepu przekroczyło 5,2 mmol/l u 80% pacjentów, a prawie u wszystkich ryzyko choroby wieńcowej było zwiększone o 20% przez ponad 10 lat [5].

Na decyzję o wdrożeniu leczenia statynami wpływa kilka czynników. W ostatnich retrospektywnych badaniach Cosio i wsp. wykazali wzrastającą w ciągu ostatniej dekady tendencję do stosowania statyn u pacjentów po przeszczepie nerki [6]. Jednak w ciągu pierwszych 2 lat po zabiegu statynę podawano zaledwie u 1/3 chorych. U 20% pacjentów stosowanie tych leków rozpoczynano w ciągu 2–5 lat po transplantacji, a u pozostałych chorych leczenie wdrożono w jeszcze późniejszym okresie. Niechęć wielu lekarzy do przepisywania statyn osobom po przeszczepie nerek wynika często z obawy o możliwe interakcje między nimi a lekami immunosupresyjnymi, szczególnie przy ich długotrwałym stosowaniu [7]. Bezpieczeństwo statyn u biorców nerki przyjmujących inhibitory kalcyneuryny i inne leki metabolizowane przez izoenzym *CYP3A4* cytochromu P450 udokumentowano nie tylko w badaniu ALERT [8–10]. Wiele powszechnie stosowanych statyn jest metabolizowanych przez ten sam mikrosomalny enzym (*CYP3A4*) jak inhibitory kalcyneuryny, co powoduje wzrost stężenia statyny w surowicy krwi i zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych. Jednak fluwastatyna nie jest metabolizowana przez *CYP3A4* i dlatego stała się statyną z wyboru dla pacjentów po transplantacji nerek [3]. Kwestię tę podkreślono w badaniu ALERT, w którym wykazano brak działań niepożądanych fluwastatyny w porównaniu z placebo.

Ezetymib

Statyny mogą być niewystarczające w terapii hipolipemizującej u pacjentów po przeszczepie nerek. W tej grupie chorych nierzadko pojawiają się dyslipidemie lekooporne. Fathi i wsp. sugerowali, że pacjenci z przewlekłą chorobą nerek mogą nie reagować na leczenie obniżające stężenie lipidów w ten sam sposób jak pacjenci z chorobą wieńcową bez choroby nerek [11]. Patogeneza miażdżycy jest inna u osób z zaburzeniami czynności nerek na skutek narażenia na nietradycyjne czynniki ryzyka miażdżycy związane z uremią. W takich przypadkach skuteczny jest ezetymib w połączeniu ze statynami [12, 13].

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej ezetymibem i statynami w małej dawce jako podstawowego leczenia dyslipidemii u pacjentów po transplantacji nerek oceniali Yoon i wsp. [14]. Do badania włączono 77 pacjentów z dyslipidemią, którym podawano ezetymib (10 mg) i simwastatynę (10 mg) przez 6 miesięcy. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano, badając profil lipidowy, funkcję przeszczepu, białkomocz i stężenie białka C-reaktywnego, a także obecność działań niepożądanych. Ezetymib i simwastatyna w małej dawce znacząco zmniejszyły stężenie cholesterolu całkowitego (o 34,6%), triglicerydów (o 16,0%) i cholesterolu frakcji LDL (o 47,6%); co istotne, aż u 82,5% pacjentów osiągnięto docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL mniejsze niż 100 mg/dl. Nie było istotnych zmian w funkcjonowaniu przeszczepu i nie odnotowano poważnych działań niepożądanych. Czternastu pacjentów (18,2%) przerwało leczenie, u 8 (11,7%) wystąpiły bóle lub osłabienie mięśni bez



Rycina 1. Leczenie dyslipidemii u pacjentów po przeszczepie nerki [14]. GFR (*glomerular filtration rate*) — współczynnik przesączania kłębuszkowego

wzrostu kinazy kreatynowej w surowicy, natomiast u 2 chorych (2,6%) stwierdzono podwyższoną aktywność aminotransferaz wątrobowych. Białkomoczu i stężenie białka C-reaktywnego nie zmieniły się znacząco. Wydaje się zatem, że u pacjentów po przeszczepie nerek z dyslipidemią leczenie skojarzone ezetymibem i statynami w małej dawce jest bezpieczne i skuteczne pod warunkiem monitorowania parametrów nerkowych i wątrobowych, glikemii oraz stężenia leków immunosupresyjnych w surowicy [14] (ryc. 1).

Fibraty

Fibraty znajdują zastosowanie u pacjentów z hipertriglicydemią i dyslipidemią. Dopuszcza się ich podawanie w leczeniu skojarzonym ze statynami. Brakuje badań klinicznych nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania fibratów w populacji osób po przeszczepie nerki.

Kwasy tłuszczowe

W badaniu GISSI-HF wykazano, że stosowanie estrów etylowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) w postaci 1-gramowej kapsułki raz dziennie w grupie chorych z objawową niewydolnością serca jest bezpieczne i przynosi korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Leczenie estrami etylowymi wielonienasyconych kwasów omega-3 redukowało ryzyko zgonu o 9% oraz przyjęcia do szpitala z przyczyn sercowo-naczyniowych o 8% [15].

Najnowsze dane dostarczyły kolejnych dowodów na to, że PUFA mogą odgrywać korzystną rolę w leczeniu niektórych pacjentów z niewydolnością

serca. Poprawiają one funkcję skurczową i rozkurczową w ocenie echokardiograficznej u chorych z kardiomiopatią nieniedokrwienną i łagodnymi objawami niewydolności serca [16]. Nie ma udokumentowanych danych, aby należało zaniechać stosowania PUFA w podgrupie pacjentów z niewydolnością serca po transplantacji nerki.

Niacyna

Wyniki badania *Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6: HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis* (ARBITER 6-HALTS) pokazały, że włączenie preparatu niacyny o przedłużonym działaniu do terapii statyną istotnie wpływa na regresję zmian miażdżycowych ocenianych w pomiarze grubości kompleksu błona wewnętrzna–błona środkowa tętnicy szyjnej (IMT, *intima-media thickness*), podczas gdy dołączenie do leczenia statyną ezetymibu nie ma takiego działania [17]. Ponadto wykazano wyraźne zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy już po 2 tygodniach podawania niacyny hemodializowanym pacjentom [18]. Obniżenie przez niacynę wchłaniania fosforanu przez jelita działa ochronnie na rozwijającą się niewydolność nerek i zmniejsza również ryzyko wapnienia naczyń [19].

Leki przeciwnadciśnieniowe

Zalecane docelowe wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z niewydolnością nerek z białkomoczem to 125/75 mm Hg i 130/85 mm Hg u osób bez białkomoczu. Obok choroby niedokrwiennej serca nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych przyczyn niewydolności serca po przeszczepie nerki. Jego leczenie w zakresie metod nefarmakolo-

Tabela 2. Grupy leków stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów po przeszczepie nerki [21]

| | Diuretyki | Blokery kanału wapniowego | ACEI/ARB | Beta-adrenolityki |
|--|---|--|--|---|
| Wskazania szczególne | Przeciążenie płynowe, obrzęki | Skurcz naczyń wywołany inhibitorami kalcyneuryny | Białkomocz, zastoinowa niewydolność serca, przerost lewej komory | Pacjenci ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca |
| Działania niepożądane | Zaburzenia gospodarki elektrolitowej, węglowodanowej i lipidowej | Obrzęki dihydropirydynowe | Hiperkaliemia, niedokrwistość, podwyższone stężenie kreatyniny | Bradykardia, prowokacja napadu astmy, zaburzenia metaboliczne |
| Interakcje z lekami immunosupresyjnymi | Wszystkie ww. grupy zwiększają stężenie leków immunosupresyjnych z wyjątkiem dihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego | | | |

ACEI (*angiotensin converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blocker*) — bloker receptora angiotensyny

gicznych w tej grupie chorych powinno się głównie skupiać na zmniejszeniu masy ciała, regularnym podejmowaniu umiarkowanej aktywności fizycznej i ograniczeniu w diecie sodu [20]. Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego jest uzależnione od potencjalnych interakcji lekowych, obecności cukrzycy, białkomoczu i dyslipidemii oraz aktualnego współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) [21] (tab. 2). Warto podkreślić, że znaczną poprawę wartości ciśnienia tętniczego i redukcję liczby stosowanych leków hipotensyjnych wykazano po zastąpieniu inhibitorów kalcyneuryny lub glikokortykosteroidów innymi lekami immunosupresyjnymi [22].

Dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego

Dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (DHP-CCB, *dihydropyridine calcium channel blocker*) są najczęściej wykorzystywaną grupą leków z powodu ich skuteczności w kontrolowaniu ciśnienia tętniczego oraz korzystnego wpływu na skurcz naczyń wywołany inhibitorami kalcyneuryny [23]. Ponadto stosowanie tych leków wiąże się z silniejszą poprawą funkcji przeszczepu w porównaniu z przyjmowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) [24]. Jednak u pacjentów z proteinurią podawanie DHP-CCB wiąże się ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby nerek z wyjątkiem sytuacji, gdy jest to leczenie połączone z przyjmowaniem inhibitora konwertazy angiotensyny II [25].

Inhibitory ACE i sartany

Udokumentowano regresję przerostu lewej komory u osób leczonych inhibitorami ACE w schyłkowej niewydolności nerek z niską frakcją wyrzutową i objawową niewydolnością serca [26]. Blokery receptora dla angiotensyny i inhibitory ACE są szczególnie korzystne w terapii niewydolności serca u pacjentów po transplantacji nerki ze względu na ich działanie nefroprotektoryjne, obniżające proteinurię oraz kardioprotektoryjne. Ponadto normalizacja ciśnienia tętniczego jest najistotniejszym czynnikiem przyczynowym zmniejszającym progresję dysfunkcji nerek u hipertoniczków. Jednak anemia i hiperkaliemia oraz zwężenie tętnicy nerkowej po przeszczepie mogą ograniczyć stosowanie optymalnych dawek tych leków lub je wykluczać [27, 28].

Leki naczyniorozszerzające: hydralazyna i dwuazotan izosorbidu

Leki z tej grupy nie są dziś lekami pierwszego rzutu, ale można je stosować w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE i sartanów. U chorych z przewlekłą niewydolnością serca przeprowadzono dwa kontrolowane placebo badania oraz jedno z aktywną grupą kontrolną z zastosowaniem hydralazyny albo dwuazotanu izosorbidu [29–31] łącznie z lekiem moczopędnym, inhibitorem ACE i digoksyną, wykazując tendencję do zmniejszenia śmiertelności z wszystkich przyczyn podczas całego okresu obserwacji odległej oraz zwiększenie tolerancji wysiłku i frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*). Jednak stosowanie le-

ków naczyniorozszerzających u osób z ciężką niewydolnością nerek jest przeciwwskazane, również w sytuacji niewydolności przeszczepionej nerki.

Leki beta-adrenolityczne

Wydaje się, że beta-adrenolityki są szczególnie korzystne u pacjentów po transplantacji nerek z niewydolnością serca, ale z wyjątkiem preparatów kardioselektywnych mogą zwiększać ryzyko zaburzeń metabolicznych. Wykazano dużą skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo leczenia niewydolności serca beta-adrenolitykiem u osób z przewlekłą chorobą nerek [32]. Potwierdzenie podobnych korzyści u chorych po przeszczepie nerki wymaga dalszych badań. Jednak jeśli współistnieje niewydolność przeszczepionej nerki, można się spodziewać znacznego wzrostu stężenia beta-adrenolityków w surowicy. W takiej sytuacji optymalnym wyborem wydaje się zastosowanie karwedilolu, chociaż niekardioselektywny, jedynie w 2% jest wydalany przez nerki.

Diuretyki

U chorych po przeszczepie nerki bezpiecznymi lekami moczopędnymi są diuretyki pętlowe [33]. Diuretyki tiazydowe ze względu na fakt, że są nieskuteczne w przypadku obniżonego przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min, nie są lekami pierwszego rzutu.

Antagoniści receptora aldosteronu

Badanie EMPHASIS-HF dostarczyło dowodów na korzyści ze stosowania antagonisty receptora aldosteronu — eplerenonu — w stosunku do placebo u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca i łagodnymi objawami klinicznymi. Podawanie eplerenonu wiązało się z istotną redukcją zarówno częstości zgonów, jak i hospitalizacji [34]. Należy jednak pamiętać, że antagoniści aldosteronu mogą zwiększać ryzyko hiperkaliemii, szczególnie w grupie pacjentów z chorobami nerek [35].

Glikozydy naparstnicy

Wskazania i przeciwwskazania do stosowania glikozydów naparstnicy opisano w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących diagnostyki i leczenia niewydolności serca [35]. W grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ryzyko działań niepożądanych glikozydów w wyniku ich upośledzonego wydalania jest zwiększone. Wymusza to częste monitorowanie stężenia tych leków w surowicy i redukcję dawek [35, 36]. Podobną ostrożność należy zachować u chorych po przeszczepie nerki.

Leczenie przeciwzakrzepowe

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca oraz ze wskazaniami do terapii przeciwzakrzepowej preferuje się heparynę niefrakcjonowaną, gdyż heparyna drobnocząsteczkowa wymaga kontroli aktywności czynnika Xa przy obniżonym GFR [37].

Ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i interakcji lekowych chorych z przewlekłą niewydolnością nerek wymagających podawania doustnych antagonistów witaminy K z powodu arytmii przedsionkowej częściej powinno się kwalifikować do ablacji [36].

Metody inwazyjne leczenia niewydolności serca po przeszczepie nerki

Rewaskularyzacja wieńcowa

U wszystkich pacjentów z upośledzoną LVEF powinno się wykonać koronarografię w celu ustalenia etiologii niewydolności serca i zaplanowania leczenia. Planowe procedury rewaskularyzacji wieńcowej są równie skuteczne jak w populacji ogólnej i przynoszą korzyści u pacjentów z niewydolnością serca po transplantacji nerki, u których ryzyko utraty funkcji przeszczepionego narządu jest niskie [20]. Leczeniem z wyboru u tych chorych w przypadku ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinka ST jest przezskórna angioplastyka z wszczepieniem stentu, najlepiej uwalniającego lek. Długoterminowe wyniki leczenia choroby wieńcowej wklajającej niewydolność serca u pacjentów po przeszczepie nerki wskazują na przewagę chirurgicznej rewaskularyzacji nad przezskórną interwencją wieńcową (PCI, *percutaneous coronary interventions*) i leczeniem zachowawczym [38]. Jednak ze względu na mikroangiopatię obecną powszechnie u osób z chorobami nerek są oni często kwalifikowani do paliatywnych zabiegów przezskórnych.

Terapia resynchronizująca/ /implantacja kardiowertera-defibrylatora

Ze względu na duże ryzyko nagłego zgonu sercowego w tej grupie chorych należy rozważyć wszczepienie układu resynchronizującego z funkcją defibrylacji (CRT-D, *cardiac resynchronization therapy defibrillator*) lub kardiowertera-defibrylatora w prewencji pierwotnej lub wtórnej zgodnie z aktualnymi wskazaniami [39], z wyjątkiem pacjentów z dużym ryzykiem utraty przeszczepionego narządu. Wykazano korzyści z wszczepienia kardiowertera-defibrylatora u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, bez schyłkowej niewydolności nerek [40].

Jednak niezbędne są dalsze badania z udziałem pacjentów po przeszczepie nerki z niewydolnością serca leczonych elektroterapią.

Przeszczep serca

Przeszczepienie serca jako metoda leczenia skrajnej niewydolności serca nie było dotychczas przedmiotem badań w grupie chorych po transplantacji nerek. Jednak stan po przeszczepie nerki, szczególnie w sytuacji niewydolności przeszczepu, może ograniczać przeżycie kolejnego zabiegu i możliwość rehabilitacji.

Ultrafiltracja

Ultrafiltrację należy rozważyć w celu zmniejszenia przeciążenia płynami (obrzęk płuc i/lub obrzęki obwodowe) i skorygowania hiponatremii u chorych opornych na leki moczopędne [41]. Podobnie w grupie pacjentów po przeszczepie nerki hemofiltracja może być użyteczna, jednak brakuje badań klinicznych w tej populacji.

Rehabilitacja kardiologiczna

Regularne ćwiczenia wytrzymałościowe zwiększają stymulację nerwu błędnego i osłabiają aktywację współczulną, poprawiają siłę mięśniową, zdolność naczyń do dylatacji, zmniejszają stopień dysfunkcji śródbłonna oraz ograniczają stres oksydacyjny. Wyniki licznych badań przeglądowych i metaanalizy wykazały, że wysiłek fizyczny zmniejsza śmiertelność i częstość hospitalizacji, poprawia tolerancję wysiłku i jakość życia pacjentów z niewydolnością serca [42–44]. Programy rehabilitacji kardiologicznej po zdarzeniach sercowych lub epizodach pogorszenia są skuteczną formą leczenia osób z niewydolnością serca, którym zaleca się regularną, umiarkowaną i codzienną aktywność fizyczną. Nie ma udokumentowanych danych, aby należało ograniczyć trening fizyczny w jakiejś szczególnej podgrupie chorych z niewydolnością serca. Jednak kryterium dopuszczenia pacjenta do terapii ruchowej jest jego stabilny stan w ciągu ostatnich 3 tygodni [45]. Jeśli stan kliniczny jest stabilny, należy stosować rehabilitację, szczególnie programy treningu interwałowego oraz treningu ze stałym obciążeniem, pod warunkiem że aktywność fizyczna nie prowadzi do ujawnienia się objawów niewydolności serca.

Nowe leki

Antagoniści receptora dla wazopresyny

Nadzieje związane z tą grupą leków łączą się z ich zdolnością zmniejszania przewodnictwa oraz

hiponatremii i hipoosmolarności u pacjentów, przy jednoczesnym braku kompensacyjnego pobudzenia układu renina–angiotensyna–aldosteron. Leki te zwiększają wydalanie wolnej wody, nie wpływając na wydalanie jonów Na^+ i K^+ . Wykazano, że leczenie tolvaptanem (antagonistą receptora V2) powodowało zmniejszenie masy ciała po 24 godzinach, a u pacjentów z dysfunkcją nerek lub nasilonymi objawami zastoju obserwowano mniejszą śmiertelność w okresie 60 dni [46]. Z kolei w badaniu *The Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan* (EVEREST) u chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia niewydolności serca, z objawami retencji wody i zmniejszoną LVEF (< 40%) wykazano, że tolvaptan zwiększał diurezę dobową i zmniejszał masę ciała, chociaż nie zaobserwowano wpływu na śmiertelność ogólną, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca i chorobowość w średnio 10-miesięcznej obserwacji [47].

Rolofilina — antagonistą receptora adenozyliny

U osób z niewydolnością serca obserwuje się zwiększone stężenie adenozyliny we krwi, co może przyczyniać się do progresji niewydolności nerek [48]. Receptory adenozylinowe A1, zlokalizowane w obrębie nerek w tętniczce doprowadzającej i cewce proksymalnej, biorą udział w skurczu naczyń, wpływają na filtrację kłębuszkową i zwiększają reabsorpcję sodu w cewkach proksymalnych. Ich zablokowanie zwiększa diurezę i natriurezę, przy czym jednocześnie ma potencjalne działanie nefroprotektoryjne. W badaniu *A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study of the Adenosine A1 Receptor Antagonist Rolofylline in Patients With Acute Heart Failure and Renal Impairment (The PROTECT Pilot Study)* wykazano, że leczenie rolofiliną w porównaniu z podawaniem placebo zmniejszyło nasilenie duszności, rzadziej prowadziło do dysfunkcji nerek i pogorszenia niewydolności serca. Obserwowano także tendencję w kierunku mniejszego ryzyka zgonu i hospitalizacji [49, 50]. Stosowanie rolofiliny to obiecująca opcja terapeutyczna dla chorych z niewydolnością serca z dysfunkcją nerek oraz opornością na diuretyki. Konieczne są jednak dalsze badania dotyczące bezpieczeństwa jej podawania, szczególnie w populacji osób po przeszczepie nerki.

Aliskiren — inhibitor reniny

Z aliskirenem wiąże się duże nadzieje, ponieważ może stanowić alternatywę dla osób nietolerujących inhibitorów konwertazy angiotensyny lub

blokerów receptora dla angiotensyny. Dyskutuje się również na temat strategii potrójnego blokowania układu renina–angiotensyna–aldosteron. W badaniu *Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT)* u chorych z przewlekłą niewydolnością serca w klasie według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*) II–IV leczonych inhibitorem ACE i beta-adrenolitykiem oraz aliskirenem wykazano istotną redukcję aktywności reninowej osocza, obniżenie stężeń N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) i zmniejszenie wydalania aldosteronu z moczem oraz dobrą tolerancję tej terapii [51].

Iwabradyna

Iwabradyna to lek blokujący kanały *If* węzła zatokowo-przedsionkowego. Powoduje zwolnienie depolaryzacji spoczynkowej, które przejawia się zwolnieniem rytmu zatokowego, bez wpływu na czas przewodnictwa w przedsionkach, węzle przedsionkowo-komorowym i komorach serca, ponadto bez działania inotropowoujemnego i wazodylatoryjnego. W badaniu BEAUTIFUL porównywano iwabradynę z placebo u pacjentów z chorobą wieńcową i dysfunkcją lewej komory, nie uzyskując istotnej redukcji pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, czyli zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu zawału serca i hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Natomiast u pacjentów z częstością rytmu serca 70 lub większą iwabradyna istotnie zmniejszyła ryzyko hospitalizacji z powodu zawału serca (o 36%) oraz ryzyko rewerskularyzacji wieńcowej (o 30%) [52]. Z kolei w badaniu SHIFT u pacjentów z przewlekłą skurczową niewydolnością serca, którym poza standardowymi lekami podawano dodatkowo iwabradynę, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wykazano istotny (18%) spadek ryzyka wystąpienia punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca [53]. Iwabradyna jako lek niewpływający zarazem na krążenie obwodowe, w tym nerkowe, ani metabolizm lipidów może być korzystna u osób z niewydolnością serca po przeszczepie nerki. Ponadto wpływ niewydolności przeszczepionej nerki z klirensem kreatyniny 15–60 ml/min na farmakokinetykę iwabradyny jest minimalny w związku z małym udziałem klirensu nerkowego (około 20%) w całkowitym wydalaniu zarówno iwabradyny, jak i jej głównego metabolitu S 18982. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania tego leku u pacjentów z ciężką niewydolnością przeszczepionej nerki i klirensem kreatyniny wynoszącym mniej niż 15 ml/min.

Analogi peptydów natriuretycznych

Działanie peptydów natriuretycznych polega nie tylko na zwiększeniu diurezy i natriurezy, ale także rozszerzeniu naczyń, zahamowaniu układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz obniżeniu osoczowych stężeń noradrenaliny i endoteliny. W tym mechanizmie leki z opisywanej grupy zmniejszają obciążenie wstępne i następcze, zwiększając rzut serca. Duże zainteresowanie budzi ularitid (syntetyczny analog urodylatyny — peptydu natriuretycznego uwalnianego przez nerki) oraz związek powstały z połączenia peptydu natriuretycznego typu C (CNP, *C-type natriuretic peptide*) i peptydu natriuretycznego typu D (DNP, *D-type natriuretic peptide*) o nazwie CD-NP. W badaniach doświadczalnych z zastosowaniem CD-NP obserwowano wzrost natriurezy, diurezy i GFR, zahamowanie aktywności reninowej osocza oraz zmniejszenie ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej i hamowanie proliferacji fibroblastów sercowych [54]. W badaniu przeprowadzonym w grupie zdrowych ochotników CD-NP zwiększał natriurezę, nie powodując hipotonii [55]. Obecnie toczy się kilka badań klinicznych, w których ocenia się skuteczność i bezpieczeństwo tego preparatu u chorych z niewydolnością serca. Brak jest też danych sugerujących stosowanie leków z tej grupy u pacjentów po transplantacji nerki z niewydolnością serca.

Suplementacja żelaza i erytropoetyny

Niedokrwistość często współistnieje z niewydolnością serca, szczególnie po przeszczepie nerki. Wspólne występowanie tych trzech chorób zwiększa ryzyko śmiertelności i chorobowości. Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój anemii u tych pacjentów jest zmniejszenie produkcji erytropoetyny (EPO) i oporność na nią. Leczenie zespołu niedokrwistości sercowo-nerkowej poprzez suplementację żelaza i/lub EPO może prowadzić do poprawy w zakresie choroby serca i krążenia obwodowego oraz zredukować ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [56]. W dwóch badaniach z zastosowaniem żelaza podawanego dożylnie uzyskano zmniejszenie niedokrwistości, a to wiązało się ze zwiększeniem tolerancji wysiłku, wzrostem frakcji wyrzutowej, zmniejszeniem kardiomegalii, spadkiem stężenia BNP, redukcją częstości hospitalizacji i poprawą jakości życia [57, 58]. Również u pacjentów z objawami ciężkiej zastoinowej niewydolności serca (CHF, *congestive heart failure*), odpornej na maksymalne tolerowane dawki standardowych leków, użycie EPO w połączeniu z doustnym lub dożylnym podawaniem żelaza pozwoliło uzyskać redukcję dawek diuretyków, poprawę obrazu klinicznego według NYHA

i zmniejszyć częstość hospitalizacji, a także prowadziło do redukcji masy lewej komory, wzrostu frakcji wyrzutowej i poprawy funkcji nerek [59–61].

Podsumowanie

Chociaż transplantacja nerki wiąże się z poprawą czynności nerek i serca, niewydolność serca u biorców nerek występuje 3-krotnie częściej niż w populacji ogólnej. Ryzyko zgonu sercowego jest u nich 50-krotnie większe w porównaniu z osobami bez chorób nerek.

Gwałtowny wzrost liczby pacjentów po transplantacji nerek sprawia, że niezbędne jest poszukiwanie nowych algorytmów diagnostycznych i skutecznych interwencji terapeutycznych, które spowalniają postęp niewydolności serca i zmniejszają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. W leczeniu niewydolności serca po przeszczepie nerek kluczowe wydaje się wczesne rozpoznanie i zminimalizowanie wpływu czynników ryzyka, które prowadzą do rozwoju i progresji choroby.

Piśmiennictwo

- Ostovan M.A., Fazelzadeh A., Mehdizadeh A.R., Razmkon A., Malek-Hosseini S.A. How to decrease cardiovascular mortality in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2006; 38: 2887–2892.
- Kobashigawa J., Kasiske B. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 331–338.
- Holdaas H., Fellström B., Jardine A.G. i wsp. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomized, placebo controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–2031.
- Holdaas H., Fellstrom B., Jardine A.G. i wsp. Beneficial effect of early initiation of lipid-lowering therapy following renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 974–980.
- Chmielewsky M., Zdrojewski Z., Rutkowski B. Benefits and menaces related to the use of statins in patients after renal transplantation. *Ann. Transplant.* 2002; 7: 6–10.
- Cosio F.G., Pesavento T.E., Pelletier R.P. i wsp. Patient survival after renal transplantation III: the effects of statins. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 638–643.
- Ballantyne C.M., Corsini A., Davidson M.H. i wsp. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 553–564.
- Tokumoto T., Tanabe K., Ishida H. i wsp. Impact of fluvastatin on hyperlipidemia after renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2004; 36: 2141–2144.
- Lentine K.L., Brennan D.C. Statin use after renal transplantation: a systematic quality review of trial based evidence. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 2378–2386.
- Kandus A., Kovac D., Koselj M., Kveder R., Bren A.F. Lovastatin treatment of hyperlipidemia in kidney transplant recipients on cyclosporine immunosuppression. *Transplant. Proc.* 1994; 26: 2642–2643.
- Fathi R., Isbel N., Short L., Haluska B., Johnson D., Marwick T.H. The effect of long term aggressive lipid lowering on ischemic and atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 45–52.
- Ahmed M.H., Khalil A.A. Ezetimibe as a potential treatment for dyslipidemia associated with chronic renal failure and renal transplant. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2010; 21: 1021–1029.
- Puthenparumpil J.J., Keough-Ryan T., Kiberd M. i wsp. Treatment of hypercholesterolemia with ezetimibe in the kidney transplant population. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 1033–1035.
- Yoon H.E., Song J.C., Hyoung B.J. i wsp. The efficacy and safety of ezetimibe and low-dose simvastatin as a primary treatment for dyslipidemia in renal transplant recipients. *Korean J. Intern. Med.* 2009; 24: 233–237.
- Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R. i wsp. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gissi-HF Investigators Lancet* 2008; 372: 1223–1230.
- Nodari S., Triggiani M., Campia U. i wsp. Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Left Ventricular Function and Functional Capacity in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 870–879.
- Taylor A.J., Villines T.C., Stanek E.J. i wsp. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2113–2122.
- Sampathkumar K., Selvam M., Sooraj Y.S., Gowthaman S., Ajeshkumar R.N. Extended release nicotinic Acid — a novel oral agent for phosphate control. *Int. Urol. Nephrol.* 2006; 38: 171–174.
- Eto N., Miyata Y., Ohno H., Yamashita T. Nicotinamide prevents the development of hyperphosphatemia by suppressing intestinal sodium dependent phosphate transporter in rats with adenine induced renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1378–1384.
- Ojo A.O. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82: 603–611.
- Shirali A.C., Bia M.J. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 491–504.
- Flechner S.M., Goldfarb D., Modlin C. i wsp. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 2002; 74: 1070–1076.
- Midtvedt K., Hartmann A., Holdaas H., Fauchald P. Efficacy of nifedipine or lisinopril in the treatment of hypertension after renal transplantation: a double-blind randomised comparative trial. *Clin. Transplant.* 2001; 15: 426–431.
- Kuypers D.R., Neumayer H.H., Fritsche L. i wsp. Calcium channel blockade and preservation of renal graft function in cyclosporine-treated recipients: a prospective randomized placebo-controlled 2-year study. *Transplantation* 2004; 78: 1204–1211.
- Wright J.T. Jr., Bakris G., Greene T. i wsp. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–2431.
- London G.M., Pannier B., Guerin A.P., Marchais S.J., Safar M.E., Cache J.L. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786–2796.

27. Inigo P., Campistol J.M., Saracho R. i wsp. Renoprotective effects of losartan in renal transplant recipients. Results of a retrospective study. *Nephron Clin. Pract.* 2003; 95: 84–90.
28. Weir M.R. Blood pressure management in the kidney transplant recipient. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2004; 11: 172–183.
29. Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. i wsp. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 303–310.
30. Taylor A.L., Ziesche S., Yancy C. i wsp. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2049–2057.
31. Loeb H.S., Johnson G., Henrick A. i wsp. Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (supl. 6): 78–87.
32. Wali R.K., Iyengar M., Beck G.J. i wsp. Efficacy and safety of carvedilol in treatment of heart failure with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized trials. *Circ. Heart Fail.* 2011; 4: 18–26.
33. Aslam F., Haque A., Haque J., Joseph J. Heart failure in subjects with chronic kidney disease: Best management practices. *World J. Cardiol.* 2010; 2: 112–117.
34. Zannad F., McMurray J.J., Krum H. i wsp. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 11–21.
35. Wytyczne 2008 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rozpoznania i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca. *Kardiologia Polska* 2008; 66 (supl. 4): 28–29.
36. Imiela J. Układ krążenia w chorobach nerek. W: Szczekliki A. (red.). *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2006: 1367–1369.
37. Vega S.J., Martínez R.G., Goecke S.H. Are low-molecular-weight heparins safe in patients with chronic kidney disease? *Rev. Med. Chil.* 2010; 138: 487–495.
38. Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J. Long-term outcome of renal transplant recipients in the United States after coronary revascularization procedures. *Circulation* 2004; 109: 2866–2871.
39. Uaktualnienie wytycznych ESC dotyczących stosowania urządzeń u chorych z niewydolnością serca — 2010. *Kardiologia Polska* 2010; 68 (supl. 6): 475–486.
40. Khan F., Adelstein E., Saba S. Implantable cardioverter defibrillators confer survival benefit in patients with renal insufficiency but not in dialysis-dependent patients. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2010; 28: 117–123.
41. Costanzo M.R., Guglin M.E., Saltzberg M.T. i wsp. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 675–683.
42. Smart N., Marwick T.H. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am. J. Med.* 2004; 116: 693–706.
43. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 125–135.
44. Piepoli M.F., Davos C., Francis D.P., Coats A.J. Exercise training metaanalysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328: 189–190.
45. Myers J. Principles of exercise prescription for patients with chronic heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2008; 13: 61–68.
46. Rossi J., Bayram M., Udelson J.E. i wsp. Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) trial. *Acute Card. Care* 2007; 9: 82–86.
47. Konstam M.A., Gheorghiadu M., Burnett J.C. Jr. i wsp. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319–1331.
48. Funaya H., Kitakaze M., Node K. i wsp. Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997; 95: 1363–1365.
49. Cotter G., Dittrich H.C., Weatherley B.D. i wsp.; Protect Steering Committee, Investigators, and Coordinators. The PROTECT pilot study: a randomized, placebo-controlled, dose-finding study of the adenosine A1 receptor antagonist rolofylline in patients with acute heart failure and renal impairment. *J. Card. Fail.* 2008; 14: 631–640.
50. Massie B.M., O'Connor C.M., Metra M. i wsp. Rolofoylline, an Adenosine A1-Receptor Antagonist, in Acute Heart Failure. PROTECT Investigators and Committees. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1419–1428.
51. McMurray J.J., Pitt B., Latini R. i wsp. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2008; 1: 17–24.
52. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tendera M., Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–816.
53. Swedberg K., Komajda M., Böhm M. i wsp. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–885.
54. Lisy O., Huntley B.K., McCormick D.J. i wsp. Design, synthesis, and actions of a novel chimeric natriuretic peptide: CD-NP. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 60–68.
55. Lee C.Y., Chen H.H., Lisy O. i wsp. Pharmacodynamics of a novel designer natriuretic peptide, CD-NP, in a first-in-human clinical trial in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2009; 49: 668–673.
56. Kaldara-Papatheodorou E.E., Terrovitis J.V., Nanas J.N. Anemia in heart failure: should we supplement iron in patients with chronic heart failure? *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010; 120: 354–360.
57. Bolger A.P., Bartlett F.P., Penston H.S. i wsp. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 1225–1227.
58. Toblli J., Lombrana A., Di Gennaro F., Duarte P. Intravenous iron reduces proBNP in elderly anemic patients with heart failure and renal insufficiency. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1657–1665.
59. Palazzuoli A., Silverberg D.S., Iovine F. i wsp. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am. Heart J.* 2006; 152: 1096.e9–15.
60. Meer P., Lipsic E., Henning R.H. i wsp. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 125–133.
61. Mancini D., Kats S.D., Lamanca J., Huaihed A., Androne A.S. Effects of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 294–299.