

# Zespół sercowo-nerkowy – definicja, patomechanizmy, problemy kliniczne

Cardio-renal syndrome – definition, mechanism, clinical problems

Kamila Lachowska, Marcin Gruchała

I Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

## Streszczenie

Termin „zespół sercowo-nerkowy” (CRS) używany jest, aby podkreślić współwystępowanie zaburzeń funkcji serca i nerek oraz oddziaływanie patologii jednego organu na drugi. W 2010 roku grupa ekspertów zaproponowała wyodrębnienie 5 podtypów CRS w zależności od tego, który narząd pierwotnie objęty jest patologią oraz czy ma ona charakter ostry czy przewlekły. Patofizjologia powstawania CRS jest złożona, a liczne mechanizmy są ze sobą ściśle powiązane. Prowadzenie pacjenta z rozwiniętym CRS pozostaje wyzwaniem dla klinicysty. W chwili obecnej nie ma ściśle określonych wytycznych, jak należy postępować w codziennej praktyce. Jednocześnie pacjenci z upośledzoną funkcją nerek, ze względów bezpieczeństwa, wykluczani są z większości dużych badań klinicznych. Biorąc pod uwagę trudności z prawidłowym dawkowaniem diuretyków u chorych z niewydolnością serca, trzeba zadać pytanie, jakimi narzędziami należy posługiwać się, aby unikać nadmiernego odwodnienia chorego oraz monitorować postępy leczenia? W przyszłości przydatnymi parametrami mogą okazać się wczesne markery ostrego uszkodzenia nerek (AKI), między innymi lipokalina neutrofilowa związana z żelatyną (NGAL), cząsteczka 1 uszkodzenia nerek (KIM-1) czy cystatyna C (CysC). Substancje te mogą pełnić funkcję ostrzegawczą dla klinicysty. W przypadku nadmiernego odwodnienia pacjenta umożliwi to szybszą modyfikację terapii, co pozwoli zapobiec rozwinięciu się pełnoobjawowego CRS. Zwykle pojawienie się NGAL w surowicy wyprzedza podwyższenie stężenia kreatyniny średnio o 48–72 godzin, co pozwala na wczesną identyfikację czynnika uszkadzającego oraz jego eliminację. Pomiar stężenia wczesnych biomarkerów AKI, choć nie zastąpi pomiaru stężenia kreatyniny, może być użyteczny we wczesnej diagnostyce i leczeniu rozwijającego się CRS.

Słowa kluczowe: zespół sercowo-nerkowy, niewydolność serca, przewlekła choroba nerek

Folia Cardiologica 2016; 11, 2: 119–127

## Wstęp

Serce i nerki odgrywają główną rolę w utrzymaniu homeostazy płynów w organizmie. Nagłe pogorszenie funkcji lub przewlekła dysfunkcja jednego organu może skutkować pogorszeniem funkcji drugiego. Współwystępowanie nieprawidłowości funkcji lub struktury serca i nerek, w którym patologia jednego organu prowadzi do zaburzeń funkcjonowania drugiego określa się mianem zespołu sercowo-nerkowego (CRS, *cardio-renal syndrome*) [1]. W 2010 roku

grupa ekspertów zaproponowała wyodrębnienie 5 podtypów CRS w zależności od tego, który narząd pierwotnie objęty jest patologią oraz czy ma ona charakter ostry czy przewlekły (tab. 1) [2].

Typ 1, ostry CRS, występuje w sytuacji, gdy nagłe zmniejszenie rzutu serca doprowadza do ostrego uszkodzenia nerek (AKI, *acute kidney injury*). W typie 2, zwanym przewlekłym CRS, utrzymujące się w czasie upośledzenie funkcji serca prowadzi do potencjalnie nieodwracalnego uszkodzenia nerek. Typ 3, ostry CRS występuje w sytuacji,

Adres do korespondencji: lek. Kamila Lachowska, Kliniczne Centrum Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk, e-mail: kgrabinska@gumed.edu.pl

**Tabela 1.** Klasyfikacja zespołów sercowo-nerkowych (CRS, *cardio-renal syndrome*) zaproponowana przez Ronco i wsp. (źródło [2])

Typ CRS	Nazwa	Opis	Przykład
1	Ostry CRS	Występuje w sytuacji, gdy ostra choroba serca prowadzi do pogorszenia funkcji nerek	Zawał lub ostra niewydolność serca
2	Przewlekły CRS	Sytuacja, gdy przewlekła patologia serca pociąga za sobą upośledzenie funkcji nerek	Przewlekła niewydolność serca
3	Ostry CRS	Ostre uszkodzenie nerek prowadzi do ostrej niewydolności serca	Ostra niewydolność nerek
4	Przewlekły CRS	Przewlekła choroba nerek doprowadza po pewnym czasie do niewydolności mięśnia sercowego	Przewlekła choroba nerek
5	Wtórny CRS	Schorzenie ogólnoustrojowe doprowadza do zaburzeń w funkcjonowaniu serca lub nerek	Sepsa

gdy nagłe obniżenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) skutkuje ostrą niewydolnością serca (AHF, *acute heart failure*). W typie 4, zwanym również przewlekłym CRS, stopniowe pogarszanie się funkcji nerek przyczynia się do upośledzenia pracy serca. Typ 5, wtórny CRS, powstaje, gdy choroba ogólnoustrojowa, na przykład posocznica, doprowadza do zaburzeń funkcjonowania zarówno serca, jak i nerek.

Każdego roku do szpitali w Stanach Zjednoczonych przyjmowanych jest ponad milion pacjentów z rozpoznaną *de novo* AHF lub zdekompensowaną przewlekłą niewydolnością serca (CHF, *chronic heart failure*) [3]. Częstość AKI u pacjentów przyjmowanych do szpitali jest zmienna w zależności od oddziału, najwyższy poziom – około 35% – osiąga w oddziałach intensywnej opieki medycznej [4]. Przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*) w stadium 3–5 dotyczy 4,7% populacji dorosłych Amerykanów [5].

Typ 1 CRS występuje u 1/3 chorych przyjmowanych do szpitala z rozpoznaniem zdekompensowanej AHF [6]. Ostre uszkodzenie nerek zwiększa ryzyko zgonu w ciągu roku po ostrym zespole wieńcowym z uniesieniem odcinka ST. Minimalne podwyższenie stężenia kreatyniny (> 0,3 mg/dl) jest niezależnym wskaźnikiem prognostycznym niekorzystnych zdarzeń i śmiertelności wewnątrzszpitalnej u pacjentów z AHF [7]. W kontekście CHF upośledzoną funkcję nerek ma około 25% pacjentów. Praca Hillege i wsp. potwierdziła, że nawet niewielki spadek GFR związany jest ze zwiększoną śmiertelnością wśród pacjentów z CHF [8].

Wraz ze stopniowym rozwojem wiedzy na temat CRS stało się jasne, że patofizjologia jego powstawania jest złożona, a nadal nie ma klarownych wytycznych dotyczących diagnozowania i leczenia pacjentów z CRS.

W artykule przedstawiono aktualną klasyfikację CRS, mechanizmy współuczestniczące w jego powstawaniu, znaczenie kliniczne, a także niezbędne działania terapeutyczne.

### Ostry zespół sercowo-nerkowy

W patogenezie powstawania CRS typu 1 największe znaczenie przypisywane jest zaburzeniom hemodynamicznym.

Nagłe pogorszenie funkcji serca spowodowane na przykład niedokrwieniem mięśnia sercowego czy arytmia może prowadzić do AKI na drodze kilku złożonych mechanizmów. Gwałtowne zmniejszenie wskaźnika sercowego prowadzi do niedostatecznego wypełnienia łóżyska naczyniowego (*arterial underfilling*), co skutkuje między innymi zmniejszeniem nerkowego przepływu krwi [9]. W odpowiedzi na hipoperfuzję nerek aktywowany jest układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Obok aktywacji osi RAA dochodzi do zwiększenia napięcia układu współczulnego (SNS, *sympathetic nervous system*) oraz nasilenia produkcji takich substancji rozkurczających naczynia, jak tlenek azotu (NO), adenozyne czy prostaglandyny. W sytuacji obniżenia nerkowego ciśnienia perfuzji angiotensyna II (All) zwiększa opór tętniczki odprowadzającej nerki. Ma to na celu utrzymanie prawidłowego ciśnienia hydrostatycznego i zapobiegnięcie dalszemu obniżaniu się GFR. Jednocześnie aby zapewnić odpowiednią perfuzję nerek, tętniczka doprowadzająca kłębuszka nerkowego ulega rozszerzeniu za pośrednictwem między innymi prostaglandyn. Dodatkowo w odpowiedzi na hipoperfuzję narządów spowodowaną gwałtownym zmniejszeniem rzutu serca uwalniana jest noradrenalina, która powoduje skurcz zarówno tętniczki doprowadzającej, jak i odprowadzającej kłębuszka nerkowego. W konsekwencji następuje zwiększenie naczyniowego oporu nerkowego oraz zmniejszenie perfuzji nerek [10].

Gdy podstawowe mechanizmy kompensacyjne, takie jak uwalnianie NO, adenozyne oraz prostaglandyn, nie mogą zapewnić stałego poziomu GFR, dochodzi do AKI. Należy również dodać, że All zwiększa ekspresję endoteliny I w nerkach. Endotelina I jest białkiem prozapalnym, nasilającym procesy włóknienia. Dodatkowo jako substancja silnie kurcząca naczynia krwionośne, zmniejsza przepływ nerkowy, przyczyniając się do powstania AKI [11].

Hipoteza o spadku przepływu nerkowego krwi w wyniku nagłego zmniejszenia rzutu serca nie tłumaczy całkowicie mechanizmu powstawania AKI u pacjentów z ostrą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (AHFPEF, *acute heart failure with preserved ejection fraction*) lewej komory (LV, *left ventricle*) czy dominującą niewydolnością

prawej komory (RV, *right ventricle*) [12]. W rejestrze *Acute Decompensated Heart Failure National Registry* (ADHERE) rozpoznanie AKI pojawiało się z podobną częstością zarówno u chorych z zachowaną, jak i obniżoną funkcją skurczową LV [13]. Dane z badania *Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness* (ESCAPE) sugerują, że mechanizm powstawania AKI u chorych z AHF i zachowaną funkcją skurczową LV jest złożony i nie ogranicza się do konsekwencji zmniejszenia rzutu serca oraz nerkowego przepływu krwi [14].

W czasie incydentu AHF dochodzi do uaktywnienia mechanizmów kompensacyjnych nerek, między innymi nadmiernej retencji sodu i wody w organizmie. Hiperwolemia w połączeniu ze zwiększonym ciśnieniem w żyłach nerkowych została po raz pierwszy powiązana z ostrym CRS w pracy Wintona, a następnie potwierdzona w innych publikacjach [15]. Mimo że dokładny mechanizm nie został poznany podwyższenie ciśnienia w żyłach nerkowych może powodować ucisk kanalików nerkowych i prowadzić do zwiększenia ciśnienia przesączu w kanaliku dystalnym kłębuszka nerkowego. W konsekwencji dochodzi do „wycieku” ultrafiltratu do śródmiąższu, obrzęku i niedotlenienia. Dysfunkcja kanalików nerkowych skutkuje nasileniem retencji sodu i wody oraz skurczem tętniczki doprowadzającej kłębuszka nerkowego.

Kolejnym elementem uczestniczącym w powstawaniu CRS jest podwyższenie ciśnienia w jamie brzusznej (IAP, *intra-abdominal pressure*), będące konsekwencją otyłości trzewnej oraz wodobrzusza. Podwyższone IAP (> 8 mm Hg) doprowadza do dysfunkcji narządów jamy brzusznej. Pacjenci z nadciśnieniem wewnątrzbrzusznym charakteryzują się wyższymi wartościami kreatyniny w stosunku do chorych z prawidłowym IAP [16]. Należy zaznaczyć, że obniżenie wartości IAP skutkuje zwiększeniem GFR również u pacjentów, u których obniżenie IAP uzyskano przez paracentezę [17]. Mechanizm łączący dysfunkcję nerek z podwyższeniem IAP nie został całkowicie wyjaśniony. Najpewniej związany jest z opisanym powyżej podwyższeniem ciśnienia wewnątrznerkowego od strony żyłnej oraz ciśnienia śródmiąższowego w nerkach.

## Przewlekły zespół sercowo-nerkowy

W CHF na skutek hipotensji oraz hipoperfuzji narządów dochodzi do uruchomienia mechanizmów kompensacyjnych. Należy do nich zaliczyć pobudzenie układu RAA, a także SNS. Dodatkowo dochodzi do nasilenia produkcji wazopresyny, endoteliny oraz peptydów natriuretycznych, w tym peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) [18].

Renina, produkowana w aparacie przykłębuszkowym nerki, katalizuje konwersję angiotensynogenu I w All przy udziale enzymu konwertującego. Angiotensyna II zwiększa napięcie SNS, unerwiającego zarówno tętniczkę doprowa-

dzającą, jak i odprowadzającą kłębuszka nerkowego. Aktywacja SNS doprowadza do skurczu obu naczyń, co skutkuje obniżeniem GFR. Efektem bezpośredniego wpływu All na układ sercowo-naczyniowy jest zwiększenie obciążenia wstępnego i następczego serca (zwiększenie retencji sodu i wody w nerkach) skutkujące zwiększeniem zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen [19].

Jak już wspomniano, All stymuluje ekspresję w nerce białka prozapalnego – endoteliny I. Przez stymulację transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor  $\beta$* ) oraz transkrypcyjnego jądrowego czynnika  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, *nuclear factor  $\kappa$ B*) endotelina I przyczynia się do zapoczątkowania i podtrzymywania stanu zapalnego w nerce. Dodatkowo aldosteron stymuluje produkcję fibronektyny, co prowadzi do nasilenia procesów włóknienia między innymi w kłębuszkach nerkowych [20].

Kolejnym niekorzystnym efektem działania All jest aktywacja zredukowanego dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADH, *nicotinamide adenine dinucleotide*) oraz zredukowanego fosforanu dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADPH, *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*) – oksydaz prowadząca do produkcji reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*). W CHF utrzymujące się w czasie hipoperfuzja i niedotlenienie powodują nasilenie zjawiska stresu oksydacyjnego w nerce. Konsekwencją tego procesu jest zmniejszenie biodostępności NO i upośledzenie wpływu na śródbłonek naczyń. Stres oksydacyjny aktywuje odpowiedź zapalną przez nasilenie produkcji cytokin prozapalnych, w szczególności interleukiny 1 (IL-1), IL-6 oraz czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ). Skutkuje to utrzymywaniem się przewlekłego stanu zapalnego, powodującego postępującą utratę funkcji nerki na drodze toksycznego uszkodzenia [9]. Uważa się, że promocja stanu zapalnego przez wpływ układu RAA może być głównym mechanizmem upośledzającym funkcję nerek u chorych z CHF i zachowaną funkcją skurczową LV.

W ostatnich latach coraz więcej uwagi badacze poświęcają niedokrwistości jako ważnemu czynnikowi uczestniczącemu w patofizjologii i progresji niewydolności serca (HF, *heart failure*) oraz CKD. Etiologia powstawania niedokrwistości u chorych z HF jest wieloczynnikowa. Nadmierna retencja płynów w połączeniu z towarzyszącym obrzękiem przewodu pokarmowego skutkuje zaburzeniami wchłaniania oraz niedoborem żelaza. Nie bez znaczenia jest również niedobór erytropoetyny towarzyszący CKD [21, 22].

W chwili obecnej rola czynników pobudzających erythropoezę w szpiku (ESA, *erythropoiesis-stimulating agents*) pozostaje kontrowersyjna, głównie ze względów bezpieczeństwa. Mimo początkowo obiecujących wyników badań z użyciem ESA, sugerujących korzyści z korekcji niedokrwistości u pacjentów z CKD wyniki trzech dużych, wielośrodkowych badań III fazy były rozczarowujące i pozostawiły dużo wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania.

Tabela 2. Klasyfikacja RIFLE

	Kryterium — Skr/GFR	Kryterium — diureza
<b>Risk</b>	↑Skr × 1,5 lub ↓GFR o > 25%	Diureza < 0,5 ml/kg mc./h przez 6 h
<b>Injury</b>	↑Skr × 2 lub ↓GFR o > 50%	Diureza < 0,5 ml/ kg mc./h przez 12 h
<b>Failure</b>	↑Skr × 3 lub ↓GFR o > 75%	Diureza < 0,3 ml/ kg mc./h przez 24 h lub bezmocz przez 12 h
<b>Loss</b>	Przetrwiała ostra niewydolność nerek = całkowita utrata czynności > 4 tyg.	
<b>End-stage kidney disease</b>	Schyłkowa choroba nerek (> 3 mies.)	

RIFLE (*risc, injury, failure, loss, end-stage kidney disease*) – ryzyko, uraz, niewydolność, utrata, schyłkowa choroba nerek; Skr – stężenie kreatyniny w  $\mu\text{mol/l}$ ; GFR (*glomerular filtration rate*) – wskaźnik filtracji kłębuszkowej

W badaniu *Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta* (CREATE) dowiedziono, że wczesna korekcja niedokrwistości u pacjentów z CKD nie przekłada się na ograniczenie ryzyka sercowo-naczyniowego [23]. Pacjenci z CKD w przebiegu cukrzycy oraz umiarkowanego stopnia niedokrwistością nie odnieśli korzyści z przyjmowania ESA, co więcej mieli istotnie statystycznie większe ryzyko udaru [24]. Podawanie darbepoetyny alfa chorym z CHF nie przyniosło poprawy w zakresie klasy Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*), frakcji wyrzutowej LV ani jakości życia [25]. W związku z tym według aktualnych wytycznych nie zaleca się rutynowego stosowania ESA w celu korekcji niedokrwistości u chorych z CHF.

### Ostry zespół sercowo-nerkowy

W codziennej praktyce klinicznej w celu identyfikacji pacjentów z AKI stosuje się klasyfikację *Risc, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease* (RIFLE) (tab. 2). W badaniu SOAP (*Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients*) spośród ponad 3000 pacjentów oddziałów intensywnej opieki medycznej rozpoznanie AKI ustalono u 36% chorych. Rozpoznanie definiowano jako podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy ponad  $310 \mu\text{mol/l}$  lub diureza poniżej 500 ml/dobę [26, 27].

Mechanizmy łączące AKI z dysfunkcją mięśnia sercowego nie zostały w pełni wyjaśnione. Nadmierna retencja płynów, obserwowana u pacjentów z zespołem ostrej niewydolności oddechowej czy obrzękiem płuc zwiększała liczbę powikłań i była niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w ciągu kolejnych 60 dni [28]. Zwiększona liczba incydentów wieńcowych u chorych z AKI wydaje się wtórna do zaburzeń hemodynamicznych czy arytmii będących konsekwencją nadmiernej retencji sodu i wody, nadciśnienia tętniczego oraz zaburzeń elektrolitowych. Ponadto zarówno kwasica, jak i mocznica mają ujemny inotropowy wpływ na kurczliwość mięśnia sercowego. W połączeniu z zaburzeniami elektrolitowymi predysponują do powstania groźnych dla życia arytmii. Należy również wspomnieć, że niedokrwienie nerek inicjuje reakcję zapalną oraz migrację neutrofilów, limfocytów, monocytów i makrofagów do nerki. Podwyższone stężenie cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, IL-8, TNF)

zmniejsza kurczliwość mięśnia sercowego oraz nasila apoptozę kardiomiocytów, prowadząc do HF [29, 30].

Na uwagę zasługuje fakt, że podczas tradycyjnej hemodializy dochodzi do gwałtownych wahań ciśnienia tętniczego, co może prowadzić do niedokrwienia mięśnia sercowego oraz arytmii.

### Przewlekły zespół sercowo-nerkowy

Coraz większe rozpowszechnienie CKD, a także schyłkowej choroby nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) stało się globalnym problemem medycznym oraz epidemiologicznym. Postępująca CKD uznawana jest za niezależny czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (CVD, *cardiovascular disease*). Pacjenci z CKD charakteryzują się zwiększonym ryzykiem zgonu w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego, a przejściowe obniżenie GFR powoduje zwiększone ryzyko rozwoju CVD w obserwacji długoterminowej [31, 32].

U pacjentów z CKD miażdżycza manifestowana jest między innymi zwiększonym odsetkiem ostrych zespołów wieńcowych, chorobą naczyń obwodowych oraz niedokrwieniem ośrodkowego układu nerwowego. Badania sugerują, że pacjenci zarówno w początkowym okresie CKD, jak i z ESRD charakteryzują się zwiększonym ryzykiem istotnej angiograficznie choroby wieńcowej. Co więcej badacze obserwowali częstsze występowanie istotnej angiograficznie choroby wieńcowej u bezobjawowych pacjentów z ESRD [33].

Wraz z pogarszającą się funkcją nerek rośnie w ustroju stężenie cytokin prozapalnych oraz aminokwasów, takich jak homocysteina czy dimetyloarginina. Dimetyloarginina blokuje powstawanie NO w komórkach śródbłonna, przez co doprowadza do jego dysfunkcji, skurczu naczyń krwionośnych oraz nasilenia miażdżycy. Zwiększona ilość homocysteiny w organizmie pacjentów przewlekle dializowanych została powiązana ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także w przebiegu incydentów zakrzepowych na tle miażdżycowym [34–36].

Obserwowana u pacjentów z ESRD nadczynność przytarczyc w połączeniu z insulinoopornością, nasilonym stresem oksydacyjnym, dyslipidemią oraz brakiem równowagi wapniowo-fosforanowej powoduje nasilone wapnienie naczyń krwionośnych oraz włóknienie mięśnia sercowego [37].

Częstymi powikłaniami u pacjentów z zaawansowaną CKD są przerost lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*) oraz upośledzenie funkcji skurczowej mięśnia sercowego. Co więcej częstość tych powikłań wzrasta wraz z progresją choroby nerek. Do czynników, które przyczyniają się do powstania LVH u pacjentów z CKD należą nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, a także nadmierna retencja płynów. Mechanizmy prowadzące do rozwoju kardiomiopatii nie zostały do końca poznane, jednak coraz więcej dowodów wskazuje na bezpośredni, niekorzystny wpływ toksyn mocznicowych na struktury serca. Wiele z nich to substancje niepolarne, silnie łączące się z białkami, dlatego możliwości ich usuwania z organizmu podczas zabiegu tradycyjnej hemodializy są ograniczone.

Należy również podkreślić, że nadciśnienie tętnicze oraz nasilona miażdżyca sprzyjają powstawaniu przerostu kardiomiocytów, co skutkuje zwiększeniem masy lewej komory (LVM, *left ventricle mass*), zwiększeniem jej grubości oraz zmniejszeniem podatności. W odpowiedzi na zwiększenie grubości ścian LV dochodzi do powstania „deficytu” naczyń krwionośnych, wtórnego włóknienia mięśnia sercowego oraz dalszego kompensacyjnego przerostu.

### Wtórny zespół sercowo-nerkowy

Jednoczesny rozwój AKI oraz nagłej dysfunkcji mięśnia sercowego w przebiegu ciężkiej choroby ogólnoustrojowej nazywany jest wtórnym CRS (CRS typu 5). W literaturze najczęściej opisywane są patomechanizmy prowadzące do powstania CRS typu 5 w przebiegu posocznicy [38]. Do innych jednostek chorobowych, w których obserwowano CRS typu 5 należą choroby tkanki łącznej, jak toczeń rumieniowaty układowy, ziarniniak Wegenera czy sarkoidoza. Szczegółowy opis złożonych mechanizmów współuczestniczących w powstawaniu CRS typu 5 wykracza poza tematykę tej pracy.

### Wczesne biomarkery ostrego uszkodzenia nerek

Wczesna diagnoza ma podstawowe znaczenie w terapii CRS. Niestety, nie jest ona możliwa przy użyciu tradycyjnych markerów uszkodzenia nerek i serca, jak stężenie kreatyniny oraz troponin sercowych. W obecnej praktyce klinicznej brakuje czułych, swoistych i powszechnie dostępnych markerów do precyzyjnej oceny uszkodzenia funkcji nerek. Podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy po zadziałaniu czynnika uszkadzającego nefrony następuje średnio po 24–48 godzinach, co zdecydowanie opóźnia rozpoznanie AKI. Biorąc pod uwagę ograniczenia, jakie niesie ze sobą postępowanie się tradycyjnymi metodami oceny funkcji nerek, aktualnie badacze skupiają się na identyfikacji oraz wykorzystywaniu nowych biomarkerów, które pozwolą trafnie i szybko rozpoznać AKI (tab. 3).

Najprawdopodobniej lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą (NGAL, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) jest najbardziej obiecującym markerem wczesnego AKI. Wydzielany jest przez neutrofile oraz inne komórki nabłonkowe, również te, znajdujące się w kanaliku zbiorczym nefronu. Jego podwyższona wartość świadczy o akumulacji nefrotoksyn oraz niedotlenieniu nerek. Zwykle jego pojawienie się w surowicy wyprzedza podwyższenie stężenia kreatyniny średnio o 48–72 godzin. Pozwala to na wczesną identyfikację czynnika uszkadzającego oraz jego eliminację [39]. Obecnie dostępne są komercyjne testy do pomiaru stężenia NGAL zarówno we krwi, jak i w moczu.

Obiecującym markerem AKI jest również cystatyna C (CysC). Stała ilość CysC produkowana jest przez komórki jądrzaste. Podwyższenie stężenia w surowicy ma miejsce w odpowiedzi na działanie czynnika uszkadzającego nerki. Początkowo uważano, że stężenie CysC nie jest uzależnione od wieku, płci czy masy mięśniowej. Późniejsze publikacje

Tabela 3. Wczesne biomarkery ostrego uszkodzenia nerek (AKI, *acute kidney injury*)

1.	↑ NGAL	Białko przyłączone do żelatynazy ludzkich neutrofilów, produkowane przez komórki kanalikula proksymalnego w odpowiedzi na AKI
2.	↓ KIM-1	Białko transbłonowe, którego ekspresja nasila się w kanaliku proksymalnym nerki w odpowiedzi na niedokrwienie
3.	↓ CysC	Endogenny inhibitor proteinaz cysteinowych, produkowany i uwalniany do krwi w stałym tempie przez wszystkie komórki jądrzaste, filtrowany przez kłębuszek, reabsorbowany i katabolizowany, niewydzielany przez kanaliki
4.	↑ NAG	Glikozydaza aktywna w lizosomach komórek kanalikula proksymalnego
5.	↑ IL-18	Cytokina prozapalna, jest mediatorem zapalenia i uszkodzenia tkanek wywołanych niedotlenieniem, aktywowana za pośrednictwem kaspazy-1, odpowiada za uszkodzenie komórek kanalikula proksymalnego

NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) – lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą; KIM-1 (*kidney injury molecule 1*) – cząsteczka 1 uszkodzenia nerek; CysC – cystatyna C; NAG – N-acetylo-beta-D-glukozaminidaza; IL-18 – interleukina 18

potwierdziły jednak wyższe stężenie CysC u mężczyzn, osób starszych oraz z większą beztłuszczową masą ciała. Pomiar stężenia CysC pozwala na wcześniejszą identyfikację AKI w porównaniu z pomiarem stężenia kreatyniny w surowicy [40, 41].

Spośród innych wczesnych markerów AKI warto wymienić cząsteczkę 1 uszkodzenia nerek (KIM-1, *kidney injury molecule 1*), interleukinę 18 (IL-18) czy N-acetylo-beta-D-glukozaminidazę (NAG).

Pomiar nowych biomarkerów AKI pozwala na wczesną identyfikację oraz eliminację czynnika niekorzystnie wpływającego na funkcję nerek, dając szansę na zapobiegnięcie pełnoobjawowemu CRS. Ograniczeniem wczesnych markerów AKI jest wysoki koszt badania, a także dysproporcja w dostępności do oznaczenia. Obecnie pomiar stężenia nowoczesnych biomarkerów AKI wykorzystywany jest głównie w badaniach klinicznych.

## Leczenie zespołu sercowo-nerkowego

Leczenie pacjenta z rozwiniętym CRS nadal pozostaje wyzwaniem dla klinicysty. Obecnie nie ma ściśle określonych wytycznych, jak należy postępować w codziennej praktyce. Jednocześnie pacjenci z upośledzoną funkcją nerek, ze względów bezpieczeństwa, wykluczani są z większości dużych badań klinicznych.

Diuretyki odgrywają kluczową rolę w terapii CRS i jego powikłań, takich jak podwyższenie ciśnienia żylnego oraz zwiększone IAP. Leki moczopędne obniżają ciśnienie napełniania LV i zmniejszają nasilenie objawów HF. Jednak rola diuretyków w leczeniu pacjentów z CRS pozostaje kontrowersyjna. Zbyt duże dawki mogą doprowadzić do zaburzeń elektrolitowych, hipowolemii i pogorszenia funkcji nerek. Częściej dotyczy to osób starszych i z wyjściowo mniejszymi wartościami klirensu kreatyniny. W HF konieczne jest stosowanie większych dawek diuretyków tak, aby mimo nieadekwatnego krążenia wystarczająca ilość leku dotarła do cewek nerkowych. Ponieważ okres półtrwania furosemidu wynosi 6 godzin, lek musi być stosowany co najmniej dwa razy dziennie. Do najczęstszych przyczyn oporności na diuretyki należą: zbyt mała dawka leku, zaburzenia wchłaniania leków podawanych doustnie, zmniejszenie sekrecji leku do moczu pierwotnego oraz zwiększenie wychwytu sodu w części nefronu niewrażliwej na leki moczopędne. Bardzo długo uważano, że podawanie furosemidu w ciągłym wlewie dożylnym jest bardziej efektywnym sposobem forsowania diurezy u chorych z objawami retencji płynów. Jednak w randomizowanym badaniu *Diuretics Optimisation Strategies Evaluation in Heart Failure* (DOSE-HF) nie wykazano istotnej różnicy w funkcji nerek oraz nasileniu objawów u pacjentów, którym podawano furosemid w bolusie w stosunku do chorych otrzymujących lek we wlewie ciągłym [42].

Torasemid jest diuretykiem pętlowym zmniejszającym objętość płynu pozakomórkowego oraz obniżającym

ciśnienie tętnicze u pacjentów z CKD. Dodatkowo charakteryzuje się największą biodostępnością po podaniu doustnym u chorych z zaawansowaną CKD. Wyniki badań wykazały, że torasemid ma potencjalnie ochronny wpływ na mięsień sercowy przez hamowanie toczących się w nim procesów włóknienia. Dodatkowo wskazują na szczególnie korzystny profil bezpieczeństwa torasemidu w porównaniu z furosemidem. Szczególnie ciekawe wydaje się badanie *Torasemide In Congestive Heart Failure* (TORIC), w którym porównano efektywność leczenia moczopędnego w grupie 1377 chorych z CHF w klasie II–III według klasyfikacji NYHA. W badaniu potwierdzono wysoką efektywność i dobrą tolerancję leczenia torasemidem pacjentów z zastoinową HF [43].

Aminy presyjne są stosowane u pacjentów z niską frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) oraz hipotonią. W przypadku ciśnienia skurczowego poniżej 80 mm Hg można stosować dopaminę we wlewie dożylnym w dawkach zapewniających powrót ciśnienia systemowego gwarantującego odpowiednią perfuzję nerkową. Nie udowodniono skuteczności dopaminy podawanej w małych dawkach w poprawie czynności nerek, a jej podawanie u chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym nie jest wskazane [44].

U chorych z CRS opornym na farmakoterapię alternatywnym sposobem leczenia jest zastosowanie zabiegu ultrafiltracji (UF). W trakcie UF w odpowiedzi na gradient ciśnienia przezłonowego odbywa się usuwanie wody osocza z pełnej krwi przez błonę półprzepuszczalną. Ciśnienie to generowane jest przez siły Starlinga, na które składa się ciśnienie hydrostatyczne w przedziale krwi i ultrafiltratu oraz ciśnienie onkotyczne generowane przez białka osocza [45]. Metoda ta coraz częściej stanowi uzupełnienie tradycyjnego leczenia moczopędnego lub nawet je zastępuje. Jej przewaga nad leczeniem farmakologicznym wynika z łatwiejszego kontrolowania zaburzeń elektrolitowych. Mimo znacznego stopnia odwodnienia metoda zapewnia prawidłowe wypełnienie naczyń przez mobilizację płynów z obręzków. Badanie *The Ultrafiltration Versus IV Diuretics for Patients Hospitalised for Acute Decompensated Congestive Heart Failure* (UNLOAD) było pierwszym randomizowanym badaniem służącym porównaniu UF ze standardowym leczeniem diuretycznym. W badaniu tym usunięcie nadmiaru sodu i wody za pomocą UF w porównaniu z leczeniem moczopędnym wiązało się z większą redukcją masy ciała i utratą płynu już po 48 godzinach leczenia. Dodatkowo obserwowano odległe korzyści w postaci zmniejszenia liczby hospitalizacji oraz dni spędzonych w szpitalu podczas 3-miesięcznej obserwacji [46].

Stosowanie leków blokujących układ RAA zmniejsza śmiertelność w przebiegu CHF. Ponadto leki te zapobiegają progresji CKD u chorych z cukrzycą. Leki blokujące układ RAA powinny być stosowane u chorych z CRS w sposób ciągły. Należy rozpoczynać leczenie od najmniejszej dawki

leku pod ścisłą kontrolą stężenia kreatyniny. Monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy jest szczególnie ważne w przypadku chorych odwodnionych [47]. Jeżeli leki moczopędne nie mogą być odstawione z powodu nawracających objawów HF, należy zaakceptować pewnego stopnia podwyższenie parametrów mocznicowych w trakcie stosowania leków blokujących układ RAA. Niewielkie podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy, jeśli jest stabilne i nie stwierdza się hiperkaliemii, nie powinno niepokoić. Jeśli jednak obserwuje się stałe podwyższenie parametrów mocznicowych, należy rozważyć zaprzestanie stosowania leków blokujących układ RAA.

Badanie *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators* (RALES) potwierdziło niskie ryzyko wystąpienia hiperkaliemii podczas stosowania spironolaktonu u chorych z HF oraz CKD. Ryzyko upośledzenia funkcji nerek rośnie u osób starszych, przyjmujących przewlekle niesteroidowe leki przeciwzapalne, tiazdy, leki beta-adrenolityczne czy amiodaron. Ponadto ryzyko upośledzenia funkcji nerek jest większe u osób z niedowagą oraz leczonych dużymi dawkami diuretyków pętlowych.

Nadmierna aktywacja SNS jest powszechna w HF oraz CKD. Leki beta-adrenolityczne pozwalają na zmniejszenie odpowiedzi ze strony SNS, co jest kluczowe w zapobieganiu progresji tych schorzeń. Lekiem, który ma udowodniony pozytywny wpływ na funkcję nerek u chorych z HF i CKD jest karwedilol [48].

## Podsumowanie

Zespół sercowo-nerkowy wyodrębniono ze względu na częste występowanie oraz znaczenie kliniczne. Obecnie nie są znane wszystkie interakcje zachodzących między nerkami i sercem. Opublikowano wiele prac opisujących liczne teorie próbujące wytłumaczyć złożoną patogenezę tego zespołu. Niezmienny pozostaje fakt, że upośledzona funkcja nerek u pacjenta z CHF jest niezależnym czynnikiem złego rokowania.

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Abstract

A term 'cardio-renal syndrome' (CRS) is used to define a coexistence of cardiac and renal impairment and also to emphasize the interaction between them. In 2010 a group of experts proposed to separate 5 types of CRS depending on which organ was impaired primarily and if this pathology was acute or chronic. Pathophysiology of cardio-renal syndrome is complex and many mechanisms are involved. Treatment of CRS patient still remains challenging. Till now, we don't have strict recommendations for clinical management. What is more, patients with renal function impairment are still excluded from big clinical trials due to safety reasons.

Taking into consideration well known problems with proper diuretic drugs dosing, we need to ask what tools we should use to avoid excessive dehydration and to monitor kidney function and heart failure progression. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), KIM-1 (kidney injury molecule 1) and other novel biomarkers, may be useful in detection of acute kidney injury (AKI). Rise of these markers in a bloodstream could be a warning sign to modify therapy, in case of excessive dehydration, which allow developing of full symptomatic CRS to be avoided. Typically, a rise in NGAL in bloodstream outstrips a rise in serum creatinine by on average 48–72 hours, which allows for early identification of AKI. Measurement of novel biomarkers of AKI will not replace serum creatinine measurement, but can be useful in diagnostic and treatment of developing cardio-renal syndrome.

Key words: cardio-renal syndrome, heart failure, chronic kidney disease

Folia Cardiologica 2016; 11, 2: 119–127

## Piśmiennictwo

1. Ronco C., House A.A., Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Int. Care Med.* 2008; 34: 957–962.
2. Ronco C., Haapio M., House A.A. i wsp. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1527–1539.
3. Haldeman G.A., Croft J.B., Giles W.H., Rashidee A. Hospitalization of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. *Am. Heart J.* 1999; 137: 352–360.
4. Bagshaw S.M., George C., Dinu I., Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 1203–1210.
5. Coresh J., Astor B.C., Greene T. i wsp. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 1–12.

6. Wencker D. Acute cardio-renal syndrome: progression from congestive heart failure to congestive kidney failure. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2007; 4: 134–138.
7. Goldberg A., Hammerman H., Petcherski S. i wsp. Inhospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2005; 150: 330–337.
8. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A. i wsp. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671–678.
9. Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A. i wsp. The severe cardio-renal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 11–17.
10. Koračević G.P., Sakač D., Obradović S., Apostolović S. Pathophysiological mechanisms and drugs leading to decrease in renal function in congestive heart failure. *Medicine and Biology* 2005; 12: 123–129.
11. Neuhofer W., Pittrow D. Role of endothelin and endothelin receptor antagonists in renal disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36 (supl. 3): 78–88.
12. McAlister F.A., Ezekowitz J., Tonelli M., Armstrong P.W. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 8: 1004–1009.
13. Yancy C.W., Lopatin M., Stevenson L.W. i wsp.; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart failure National Registry (ADHERE) database. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 76–84.
14. Nohria A., Hasselblad V., Stebbins A. i wsp. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1268–1274.
15. Winton F.R. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J. Physiol.* 1931; 72: 49–61.
16. Mullens W., Abrahams Z., Skouri H.N. i wsp. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 300–306.
17. Mullens W., Abrahams Z., Francis G.S. i wsp. Prompt reduction in intra-abdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J. Card. Fail.* 2008; 14: 508–514.
18. Rea M.E., Dunlap M.E. Renal hemodynamics in heart failure: implications for treatment. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008; 17: 87–92.
19. Struthers A.D., MacDonald T.M. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc. Res.* 2004; 61: 663–670.
20. Onozato M.L., Tojo A., Kobayashi N. i wsp. Dual blockade of aldosterone and angiotensin II additively suppresses TGF-beta and NADPH oxidase in the hypertensive kidney. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 1314–1322.
21. Palazzuoli A., Gallotta M., Iovine F. i wsp. Anemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardio-renal anemia syndrome. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 281–286.
22. Kazory A., Ross E.A. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 639–647.
23. Drüeke T.B., Locatelli F., Clyne N. i wsp. Normalization of haemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anaemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2071–2084.
24. Pfeffer M.A., Burdmann E.A., Chen C.Y. i wsp. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2019–2032.
25. van Veldhuisen D.J., Dickstein K., Cohen-Solal A. i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2208–2216.
26. Cruz D.N., Ricci Z., Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN-time for reappraisal. *Crit. Care* 2009; 13: 211–220.
27. Payen D., de Pont A.C., Sakr Y. i wsp. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit. Care* 2008; 12: R74.
28. Rabb H., Wang Z., Nemoto T. i wsp. Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int.* 2003; 63: 600–606.
29. Kelly K.J. Acute renal failure: much more than a kidney disease. *Semin. Nephrol.* 2006; 26: 105–113.
30. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M. i wsp. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VeST). *Circulation* 2001; 103: 2055–2059.
31. Redón J., Cea-Calvo L., Lozano J.V. i wsp.; ERIC-HTA 2003 Study Investigators. Kidney function and cardiovascular disease in the hypertensive population: the ERIC-HTA study. *J. Hypertens.* 2006; 24: 663–669.
32. Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E. i wsp. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259–2264.
33. Ohtake T., Kobayashi S., Moriya H. i wsp. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 1141–1148.
34. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116: 85–97.
35. Ravani P., Tripepi G., Malberti F. i wsp. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2449–2455.
36. Mallamaci F., Zoccali C., Tripepi G. i wsp. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 61: 609–614.
37. Moe S.M., O'Neill K.D., Duan D. i wsp. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int.* 2002; 61: 638–647.
38. Ronco C., McCullough P.A., Anker S.D. i wsp. Cardiorenal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality initiative (ADQI). *Contrib. Nephrol.* 2010; 165: 54–67.
39. Wagener G., Jan M., Kim M. i wsp. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105: 485–491.
40. Groesbeck D., Köttgen A., Parekh R. i wsp. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 1777–1785.
41. Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Hüsing J. i wsp. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004; 66: 1115–1122.



42. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A. i wsp. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 797–805.
43. Cosín J., Díez J.; TORIC Investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur. J. Heart Fail.* 2002; 4: 507–513.
44. Giamouzis G., Butler J., Starling R.C. i wsp. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *J. Card. Fail.* 2010; 16: 922–930.
45. Olszowska A., Próchnicka A., Żelichowski G., Wańkowicz Z. Ultrafiltracja jako alternatywna metoda leczenia zastoinowej niewydolności serca odpornej na diuretyki. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010; 14: 77–80.
46. Cleland J.G., Coletta A.P., Nikitin N.P., Clark A.L. Clinical trials update from the American College of Cardiology: Darbepoetin alfa, ASTEROID, UNIVERSE, pediatric carvedilol, UNLOAD and ICELAND. *Eur. J. Heart Fail.* 2006; 8: 326–329.
47. Shlipak M.G. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 917–924.
48. Bakris G.L., Hart P., Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 70: 1905–1913.