

# Zespoły sercowo-nerkowe u chorych z niewydolnością serca: patofizjologia, epidemiologia, znaczenie kliniczne

Cardio-renal syndrome in patients with heart failure: pathophysiology, epidemiology and clinical significance

Jan Biegus<sup>1</sup>, Piotr Ponikowski<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Ośrodek Chorób Serca, Klinika Kardiologii, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Wrocław

<sup>2</sup>Klinika Chorób Serca, Akademia Medyczna, Wrocław

## WSTĘP

Termin „zespół sercowo-nerkowy” był dotychczas bardzo często stosowany mimo braku jednoznacznej definicji i klasyfikacji. Najczęściej używano tego sformułowania, by podkreślić występowanie zaburzeń funkcjonowania obu narządów i wzajemne oddziaływanie patologii jednego organu na drugi. Niejednokrotnie jednak zespołem tym nazywano stan oporności na diuretyki, pogorszenia funkcji nerek u chorego leczonego z powodu niewydolności serca (HF) czy stan przeciążenia płynowego i niskiej diurezy. Wychodząc naprzeciw potrzebie ujednoczenia definicji i klasyfikacji w 2010 r. grupa ekspertów zaproponowała nowe podejście do problemu tego zespołu klinicznego [1]. Według najnowszych ustaleń zespoły sercowo-nerkowe należy rozpoznać w sytuacji współwystępowania objawów nieprawidłowości funkcji i/lub struktury serca i nerek, w którym patologia jednego organu prowadzi do zaburzeń funkcjonowania drugiego [1, 2]. Zespoły te zostały podzielone na 5 typów w zależności od tego, który

narząd pierwotnie jest objęty chorobą oraz czy ta patologia ma ostry, czy przewlekły charakter. Poniżej przedstawiono najnowszą klasyfikację, prawdopodobne mechanizmy odpowiedzialne za patofizjologię i znaczenie kliniczne zespołów sercowo-nerkowych w kontekście HF.

## KLASYFIKACJA

Obecnie wyróżnia się 5 typów zespołów sercowo-nerkowych (tab. 1). Typ 1 występuje w sytuacji, gdy ostra choroba serca (np. ostra niewydolność, zawał serca) prowadzi do pogorszenia funkcji lub uszkodzenia nerek [2]. W typie 2 przewlekła patologia serca (najczęściej przewlekła HF) upośledza funkcję nerek [2]. Typ 3 i 4 wiąże się natomiast z odwrotną sytuacją, tzn. gdy choroba nerek (ostra — typ 3 lub przewlekła — typ 4) prowadzi do zaburzeń funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego [2]. Typ 5 (zespół sercowo-nerkowy wtórny) należy rozpoznać, gdy schorzenie ogólnoustrojowe (np. stan septyczny) skutkuje zaburzeniami funkcjonowania ser-

Tabela 1. Podział zespołów sercowo-nerkowych

Typ	Nazwa	Narząd pierwotnie objęty patologią	Dynamika powstawania pierwotnej patologii
1	Ostry zespół sercowo-nerkowy	Serce	Ostra
2	Przewlekły zespół sercowo-nerkowy	Serce	Przewlekła
3	Ostry zespół nerkowo-sercowy	Nerka	Ostra
4	Przewlekły zespół nerkowo-sercowy	Nerka	Przewlekła
5	Wtórny zespół sercowo-nerkowy	Schorzenie ogólnoustrojowe	Ostra lub przewlekła

## Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Jan Biegus, Ośrodek Chorób Serca, Klinika Kardiologii, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, ul. Weigla 5, 50–540 Wrocław, e-mail: janbiegus@o2.pl

Praca wpłynęła: 02.02.2011 r. Zaakceptowana do druku: 16.02.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

ca i nerek [2]. Należy podkreślić, że zespoły te wyodrębniło z powodu istnienia przesłanek patofizjologicznych — bardzo silnego powiązania i wzajemnego pogłębiania patologii jednego narządu przez drugi oraz ich ważnych konsekwencji klinicznych.

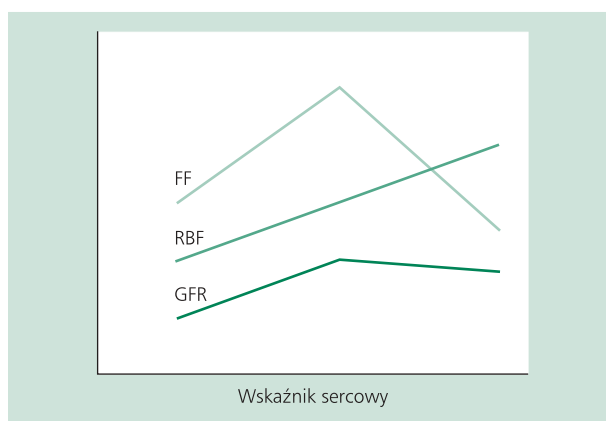
## PATOFIZJOLOGIA

Patomechanizm powstawania zespołów sercowo-nerkowych nie jest do końca poznany. Podejmuje się próby stworzenia modeli tłumaczących genezę współwystępowania patologii tych narządów. Jak wspomniano, w niniejszym artykule przedstawiono najbardziej prawdopodobne teorie tłumaczące oddziaływanie HF na pogorszenie funkcji nerek (czyli powstawanie zespołu sercowo-nerkowego typu 1 i 2). Wpływ chorób nerek na układ sercowo-naczyniowy wymaga osobnego omówienia.

Patofizjologia zespołu sercowo-nerkowego jest złożona i obejmuje większość z niżej przedstawionych, ściśle ze sobą powiązanych mechanizmów. Jednak konkretne procesy w różnym stopniu mogą wpływać na powstawanie poszczególnych typów zespołu, i tak np. zaburzenia hemodynamiczne będą miały większe znaczenie w powstawaniu zespołu sercowo-nerkowego typu 1, natomiast długotrwała adaptacja do zaburzeń neurohormonalnych będzie dominowała w typie 2.

Jedną z teorii tłumaczących genezę zespołu sercowo-nerkowego wysuwa na pierwszy plan zaburzenia hemodynamiczne obserwowane w HF. Zakłada ona, że wraz z postępującym uszkodzeniem lewej komory spada rzut minutowy serca, co prowadzi do nieadekwatnego wypełnienia łóżyska tętniczego (tzw. *arterial underfilling*), a to skutkuje pobudzeniem znajdujących się w jego obrębie baroreceptorów. Konsekwencją ich aktywacji jest m.in. wzmożenie aktywności neurohormonalnej, która prowadzi do obkurczenia naczyń, hipoperfuzji narządów, w tym nerek, i skutkuje upośledzeniem funkcji filtracyjnej nefronów [3]. Zależność taką potwierdzili w swojej pionierskiej pracy Ljungman i wsp. [4], stwierdzając, że wraz ze spadkiem wskaźnika sercowego, po wyczerpaniu mechanizmów autoregulacji i adaptacji nerki, dochodzi do nieuchronnego zmniejszenia przesączania kłębuszkowego nerek (ryc. 1). Należy zaznaczyć, że opisane przez Ljungmana w latach 90. XX wieku zjawiska dotyczą pacjentów nieprzyjmujących leków blokujących pobudzenie neurohormonalne (beta-adrenolityki, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę lub antagoniści receptora angiotensyny). Współcześnie leki z tej grupy stanowią podstawę farmakoterapii chorych z HF i dlatego koncepcja Ljungmana była weryfikowana w tych nowych warunkach. Smilde i wsp. [5], którzy przebadali 86 pacjentów z HF leczonych optymalnymi dawkami inhibitorów enzymu konwertującego, potwierdzili, że nerkowy przepływ krwi jest najważniejszym determinantem funkcji nerek w tej populacji chorych.

Ta stosunkowo prosta teoria nie tłumaczy jednak wszystkich zjawisk obserwowanych w czasie powstawania zespołu.



**Rycina 1.** Zależność nerkowego przepływu krwi (RBF), przesączania kłębuszkowego (GFR) i frakcji filtracyjnej (FF) od wskaźnika sercowego; na podstawie [4]

Analiza badania ESCAPE (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Catheterization Effectiveness*), w którym wykonywano pomiary hemodynamiczne u 194 chorych z zaawansowaną HF, nie potwierdziła zależności między parametrami świadczącymi o upośledzonym rzucie minutowym serca, a stężeniem kreatyniny [6]. Jedynie podwyższone wartości ciśnienia w prawym przedsionku korelowały z zaburzeniem funkcji nerek, co wskazuje na fakt, że ciśnienie w układzie żylnym ma duże znaczenie w patofizjologii upośledzenia funkcji nerek w tej populacji chorych [6]. Do analogicznych wniosków doszli badacze, którzy na podstawie pomiarów hemodynamicznych leczili grupę 145 pacjentów z zaawansowaną HF [7]. W tej pracy osoby, u których zaobserwowano pogorszenie w zakresie niewydolności nerek definiowane jako wzrost kreatyniny  $\geq 0,3$  mg/dl, charakteryzowały się wyższymi wartościami ośrodkowego ciśnienia żylnego, zarówno przy przyjęciu do szpitala, jak i po okresie intensywnego leczenia, w porównaniu z pacjentami, u których nie doszło do spadku wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) [7]. Badacze ci stwierdzili, że podwyższone ciśnienie w łóżysku żylnym jest najważniejszym czynnikiem determinującym dysfunkcję nerek u pacjentów z HF. Wydaje się, że na funkcję nerek w tej populacji chorych kluczowy wpływ ma gradient tętniczo-żylny (utrzymywany między tętnicą a żyłą nerkową), który umożliwia zachowanie ciśnienia filtracyjnego. W HF gradient ten znacznie spada ze względu na zmniejszenie rzutu serca i wzrost ciśnienia w łóżysku żylnym, co skutkuje zmniejszeniem GFR.

Powyżej przedstawiona koncepcja jest zbieżna z poglądami innych autorów, którzy zaobserwowali związek między dysfunkcją nerek i podwyższonym ciśnieniem wewnątrzbrzusznym (IAP, *intra-abdominal pressure*) [8]. Jednym z czynników prowadzących do wzrostu IAP jest bowiem wysokie ciśnienie żyłne i odwrotnie — wysokie IAP prowadzi do wzrostu ośrodkowego ciśnienia żylnego. Udowodniono, że pod-

wyższe wartości IAP wiążą się z dysfunkcją narządów znajdujących się w zamkniętym kompartmencie, jakim jest jama brzuszna [9]. Mullens i wsp. [8] zaobserwowali, że wysokie wartości IAP często występują w populacji pacjentów z ostrą HF. Ponadto grupa chorych z wysokim IAP ( $\geq 8$  mm Hg) charakteryzowała się istotnie wyższą średnią wartością kreatyniny w porównaniu z pacjentami z prawidłowym ciśnieniem w jamie brzusznej [8]. Dodatkowo stwierdzono, że obniżenie wartości IAP wiązało się z poprawą funkcji filtracyjnej nerek, natomiast wzrost skutkowało obniżeniem GFR [8]. Ciśnienie wewnątrzbrzuszne lepiej korelowało z funkcją nerek niż parametry hemodynamiczne uzyskane podczas cewnikowania serca [8]. Niestety ze względu na stosunkowo małą grupę badaną trudno na podstawie wyników tej pracy jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy podwyższona wartość IAP jest niezależnym determinantem funkcji nerek. Rola IAP w patofizjologii zespołu sercowo-nerkowego niewątpliwie wymaga dalszego zbadania.

Kolejnym elementem uczestniczącym w powstawaniu zespołu sercowo-nerkowego są zaburzenia neurohormonalne obserwowane już we wczesnych fazach HF [10]. Mimo wielu lat intensywnych badań wiedza dotycząca tych kluczowych w HF zjawisk jest wciąż niekompletna. Jak już wspomniano, zmniejszenie wypełnienia łożyska naczyniowego (*arterial underfilling*) i pobudzenie aparatu przykłębuszkowego nerek prowadzą do uruchomienia licznych kompensacyjnych procesów neurohormonalnych, które na początkowym etapie mają przeciwdziałać niekorzystnym skutkom hipoperfuzji narządowej, jednak w ostatecznym rozrachunku dodatkowo pogarszają stan hemodynamiczny pacjenta i powodują uszkodzenie układu sercowo-naczyniowego. Należy do nich zaliczyć pobudzenie układu renina–angiotensyna–aldosteron, układu adrenergicznego oraz dodatkowo wazopresyny, endoteliny i prostaglandyn. Angiotensyna II prowadzi m.in. do skurczu tętnic (w tym tętniczki doprowadzającej i odprowadzającej kłębuszka nerkowego), co z reguły skutkuje obniżeniem przepływu krwi i w rezultacie spadkiem GFR. Stwierdzono ścisły związek między funkcją nerek a poziomem aktywności neurohormonalnej, obserwowano bowiem zależność obniżonego przesączania kłębuszkowego z podwyższonymi wartościami dopaminy, noradrenaliny, reniny, aldosteronu i N-końcowego fragmentu ANP w surowicy osób z HF [11].

Coraz większą uwagę zwraca się także na kolejny hormon zaangażowany w regulację gospodarki wodno-elektrolitowej — wazopresynę. Peptyd ten oddziałuje poprzez swoje receptory  $V_1$  i  $V_2$  [12]. Pobudzenie tego pierwszego prowadzi do obkurczenia naczyń, proliferacji komórek mięśni gładkich w ścianie naczyń krwionośnych i przerostu mięśnia lewej komory, natomiast aktywacja receptora  $V_2$  skutkuje zmniejszeniem diurezy i osmolarności osocza oraz pobudzeniem ośrodka pragnienia [12]. Mechanizmy te mogą prowadzić do powstania lub nasilania objawów zespołu sercowo-nerkowego. Podejmowano próby zablokowania receptorów wazopre-

syny u pacjentów ze zdekompensowaną HF, z których wynika, że antagoniści tego hormonu zwiększają objętość usuwanej z organizmu wody, zmniejszają uczucie duszności i obrzęki, nie wpływają jednak ani na rokowanie, ani na funkcję nerek [13]. Uwzględniając te dane, należy stwierdzić, że rola wazopresyny w patogenezie zespołu sercowo-nerkowego wymaga dalszego zbadania.

W powstawaniu zespołu zapewne mają znaczenie także stosowane w leczeniu HF leki, szczególnie diuretyki. Po dożylnym podaniu dużych dawek furosemidu zaobserwowano występowanie przejściowych zaburzeń hemodynamicznych, a wśród nich: przyspieszenie akcji serca, niewielkie obniżenie objętości wyrzutowej lewej komory, wzrost oporu obwodowego (obkurczenie naczyń) oraz podwyższenie ciśnienia napełniania lewej komory i ciśnienia w prawym przedsionku [14]. Tych doniesień nie potwierdzili inni autorzy, badając ten problem w grupie pacjentów z zawałem serca [15]. Nieco mniej kontrowersyjny jest wpływ wysokich dawek furosemidu na pobudzenie układów neurohormonalnych. Lek ten powoduje wzrost aktywności reniny, stężenia noradrenaliny i hormonu antydiuretycznego (wazopresyny) w surowicy [14]. Z tego wynika, że duże dawki furosemidu, przynajmniej przejściowo, pogłębiają zaburzenia hemodynamiczne i neurohormonalne, co może się przyczyniać do rozwoju zespołu sercowo-nerkowego. Nie powinny więc dziwić obserwacje świadczące o przejściowym spadku przesączania kłębuszkowego po dożylnym podaniu furosemidu chorym z HF [16]. Ponadto zbyt intensywne leczenie moczopędne prowadzi do nadmiernego zmniejszenia wolemii, czego skutkiem jest spadek wypełnienia naczyń i hipoperfuzja nerek. Niedotlenienie nefronów natomiast może skutkować obumieraniem komórek nerki oraz, co oczywiste, pogorszeniem jej funkcjonowania.

Należy też wspomnieć o roli adenozyliny i cewkowo-kłębuszkowym sprzężeniu zwrotnym (*tubuloglomerular feedback*), który może być odpowiedzialny za zmniejszenie przesączania kłębuszkowego u pacjentów intensywnie leczonych diuretycznie. Istnienie tego zjawiska i jego konsekwencje kliniczne nefrologicy znają od wielu lat [17]. W skrócie, wzrost stężenia sodu w kanaliku dystalnym nerki pobudza komórki płamki gęstej do uwalniania adenozyliny, która poprzez swój receptor  $A1$  obkurcza tętniczkę doprowadzającą kłębuszka i w ten sposób zmniejsza przepływ krwi i GFR. Podejmowano próby farmakologicznego zablokowania tego mechanizmu zwrotnego, co teoretycznie miało powodować zwiększenie diurezy i utrzymanie przesączania kłębuszkowego. Początkowe doniesienia z zastosowania antagonistów receptora  $A1$  adenozyliny obejmujące małe grupy pacjentów z HF były bardzo zachęcające [16]. Niestety ta atrakcyjna koncepcja nie przełożyła się na korzyści kliniczne. W dużym prospektywnym badaniu PROTECT (*A Placebo-controlled Randomized study of the selective  $A1$  adenosine receptor antagonist KW for patients hospitalized with acute HF and volume Overload to assess Treatment Effect on Congestion and renal function Trial*)

[18] w grupie ponad 2000 chorych ze zdekompensowaną HF i dysfunkcją nerek 3-dniowa terapia rolofiliną (antagonista receptorów A1 adenozyliny) nie przyniosła istotnej poprawy klinicznej, nie wpłynęła na rokowanie i — co było dużym zaskoczeniem — nie poprawiła istotnie funkcji nerek.

W ostatnim okresie coraz więcej uwagi poświęca się niedokrwistości jako ważnemu czynnikowi uczestniczącemu w patofizjologii i progresji HF oraz przewlekłej choroby nerek. Omówienie patomechanizmów prowadzących do anemii u chorych z zespołem sercowo-nerkowym było uprzednio przedmiotem wielu opracowań [2, 19, 20]. Pojęcie osobnego zespołu klinicznego sercowo-nerkowego wraz z anemią (CRAS, *cardio-renal-anemia syndrome*) zostało zaproponowane na początku tego stulecia przez Silverberga i wsp. [19, 20], którzy zwrócili uwagę na silne powiązania patofizjologiczne między anemią, chorobą nerek i HF. Występowanie niedokrwistości często łącznie z niedoborem żelaza u pacjentów z zespołem sercowo-nerkowym nasila progresję choroby serca, znacznie pogarsza wydolność fizyczną, jakość życia i rokowanie. Niedawno udowodniono, że substytucja żelaza u chorych z HF i bezwzględny lub czynnościowy niedobór tego pierwiastka prowadzi do poprawy tolerancji wysiłku fizycznego i jakości życia [21]. Ponadto niepublikowane dane z tego badania wskazują, że dożylna suplementacja żelaza w tej populacji chorych prowadzi do istotnej poprawy funkcji nerek.

Liczni badacze zwracają uwagę na inne mechanizmy, które niewątpliwie sprzyjają upośledzeniu funkcji filtracyjnej nerek u pacjentów z chorobami serca [2]. Należą do nich dysfunkcja śródbłonna, zaburzenia produkcji tlenu azotu, procesy zapalne, stres oksydacyjny, przyspieszony rozwój miażdżycy, przewlekłe niedotlenienie nefronów, które może prowadzić do procesów włóknienia [3]. Znaczenie tych zjawisk w patogenezie zespołu sercowo-nerkowego wymaga dalszej eksploracji.

## EPIDEMIOLOGIA

Obecnie nie dysponujemy precyzyjną metodą oceny funkcji nerek, która mogłaby być w prosty sposób zastosowana w codziennej praktyce klinicznej. Brakuje także powszechnie akceptowanej definicji pogorszenia funkcji nerek u pacjentów z HF. Z tego powodu wszelkie rozważania epidemiologiczne mogą być obarczone błędem. Referencyjną metodą oceny funkcji nerek byłoby wykonywanie bezpośrednich pomiarów filtracji kłębuszkowej, co w codziennej praktyce jest jednak niemożliwe (m.in. ze względu na konieczność zastosowania specjalistycznego sprzętu i czasochłonność). Dlatego też do oceny funkcji nerek stosuje się monitorowanie stężenia kreatyniny we krwi (często łącznie ze stężeniem mocznika), co pozwala na oszacowanie wartości GFR. Trzeba pamiętać, że ten sposób oceny filtracji kłębuszkowej względnie dobrze odzwierciedla funkcję nerek przy założeniu stabilnego stanu chorego (np. w przewlekłej HF), nie jest natomiast dobrym narzę-

**Tabela 2.** Wzory najczęściej stosowane w ocenie filtracji kłębuszkowej

### Formuła Cockcroft-Gaulta

GFR<sub>cg</sub> [ml/min] oblicza się ze wzoru:

Dla mężczyzny:  $[(140 \times \text{wiek}) \times (\text{masa ciała})] / 72 \times$   
 $\times \text{stężenie kreatyniny}$

Dla kobiety:  $\text{GFR}_{cg} \times 0,85$

### Formuła MDRD

MDRD [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] oblicza się ze wzoru:

Dla mężczyzny:  $170 \times (\text{stężenie kreatyniny}) \times 0,999 \times (\text{wiek}) \times$   
 $\times 0,176 \times (\text{stężenie mocznika}) \times 0,170 \times (\text{stężenie albumin}) \times$   
 $\times 0,318$

Dla mężczyzny rasy czarnej:  $\text{MDRD} \times 1,180$

Dla kobiety:  $\text{MDRD} \times 0,76$

Dla kobiety rasy czarnej:  $\text{MDRD} \times 0,762 \times 1,180$

### Formuła sMDRD

sMDRD [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] oblicza się ze wzoru:

Dla mężczyzny:  $186,3 \times (\text{stężenie kreatyniny}) \times 1,154 \times (\text{wiek}) \times$   
 $\times 0,203$

Dla mężczyzny rasy czarnej:  $\text{sMDRD} \times 1,212$

Dla kobiety:  $\text{sMDRD} \times 0,742$

Dla kobiety rasy czarnej:  $\text{sMDRD} \times 1,212 \times 0,742$

dziem do oceny funkcji nerek chorych niestabilnych hemodynamicznie (np. u chorych z ostrą HF, u których nawet niewielkiemu wzrostowi stężenia kreatyniny może towarzyszyć bardzo znaczny, przejściowy spadek rzeczywistego GFR). Najczęściej stosowanymi wzorami do oceny GFR są: formuła Cockcroft-Gaulta (GFR<sub>cg</sub>) i MDRD (*modification of diet in renal disease*) lub uproszczona MDRD (sMDRD) (tab. 2). Smilde i wsp. [22] zbadali dokładność oceny GFR za pomocą tych formuł (w porównaniu z rzeczywistym klirensom obliczonym za pomocą znacznika radioizotopowego i klirensu kreatyniny) w populacji chorych z przewlekłą HF. Generalnie szacowanie wartości przesączania kłębuszkowego za pomocą tych wzorów wiarygodnie odzwierciedla funkcję nerek u chorych z przewlekłą HF, ma jednak pewne ograniczenia. Gdy rzeczywisty GFR jest względnie wysoki (wynosi  $\geq 65$  ml/min), to obliczony za pomocą dostępnych formuł GFR jest zaniżany, natomiast mamy do czynienia z odwrotną sytuacją, gdy wartość przesączania kłębuszkowego jest niska ( $< 35$  ml/min), wtedy bowiem szacowany GFR jest zawyżany przy obliczaniu za pomocą tych wzorów. Autorzy tego badania dodatkowo zwracają uwagę na fakt, że wartość przesączania kłębuszkowego spada wraz z awansowaniem HF. Wiąże się to z niebezpieczeństwem niedoszacowania GFR u pacjentów w I, II klasie wg NYHA oraz przeszacowania tego parametru u pacjentów w III i IV klasie wg NYHA. Analiza tego badania pozwala wskazać na formułę MDRD jako na najdokładniejszą, szczególnie gdy GFR jest niski. Wartość prognostyczna MDRD w przewidywaniu zdarzeń

Tabela 3. Kryteria RIFLE

Kategoria	Kryteria GFR	Kryteria diurezy	
<i>Risk</i>	Wzrost kreatyniny $\times 1,5$ lub spadek GFR $> 25\%$	Diureza $< 0,5$ ml/kg/h $\times 6$ h	Wysoka czułość
<i>Injury</i>	Wzrost kreatyniny $\times 2$ lub spadek GFR $> 50\%$	Diureza $< 0,5$ ml/kg/h $\times 12$ h	Wysoka specyficzność
<i>Failure</i>	Wzrost kreatyniny $\times 3$ lub spadek GFR $> 75\%$	Diureza $< 0,3$ ml/kg/h $\times 24$ h lub anuria $\times 12$ h	
<i>Loss</i>	Utrzymująca się ostra niewydolność nerek = całkowita utrata funkcji nerek ( $> 4$ tygodnie)		
<i>ESKD</i>	Krańcowe stadium choroby nerek ( $> 3$ miesiące)		

GFR — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; ESKD — schyłkowa niewydolność nerek

sercowo-naczyniowych jest porównywalna do obliczonego rzeczywistego przesączania kłębuszkowego, co dodatkowo zwiększa jego przydatność kliniczną [22].

Należy też wspomnieć o najnowszej klasyfikacji ostrego uszkodzenia nerek — RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Kidney Disease*), która według jej autorów będzie bardziej przydatna do oceny uszkodzenia nerek w codziennej praktyce klinicznej [23]. Służy ona do identyfikacji pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek (AKI, *acute kidney injury*), które ocenia się za pomocą wykładników funkcji nerek, tzn. dynamiki stężenia kreatyniny (GFR) oraz diurezy. Stanowi to znaczne ograniczenie tej klasyfikacji (tab. 3), wiadomo bowiem, że nie każde uszkodzenie nerek będzie przejawiało się zaburzeniem funkcji tego narządu. Ponadto należy pamiętać, że wzrost kreatyniny następuje późno (śr. po 24–48 h) po zadziałaniu czynnika uszkadzającego nerkę, co powoduje, że rozpoznanie AKI jest opóźnione. Dlatego poszukuje się nowych biomarkerów pozwalających wcześniej i swoiście rozpoznać ostre uszkodzenie nerki, a co najważniejsze — wcześniej nim dojdzie do akumulacji metabolitów przemiany materii we krwi obwodowej. W niedawno opublikowanej pracy Hata i wsp. [24] oceniano przydatność kryteriów RIFLE w populacji pacjentów z ostrą HF hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii. Spośród 376 przebadanych chorych aż 33% spełniało kryteria rozpoznania AKI już przy przyjęciu do szpitala. Gdy przeanalizowano zaś cały pobyt pacjentów w szpitalu okazało się, że u prawie u 3/4 osób można rozpoznać AKI wg RIFLE, z czego u większości (55%) występowało ryzyko AKI (R w klasyfikacji RIFLE) [24]. Autorzy stwierdzili, że długość hospitalizacji i śmiertelność w grupie chorych z AKI są istotnie większe w porównaniu z chorymi bez uszkodzenia nerek rozpoznanego za pomocą kryteriów RIFLE [24]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że różnice te były spowodowane bardzo dużą śmiertelnością i dłuższym pobytem w szpitalu pacjentów, u których rozpoznano fazę niewydolności (F wg RIFLE), natomiast osoby w fazie zagrożenia AKI miały rokowanie takie same jak chorzy bez tego rozpoznania [24].

Na podstawie analiz rejestrów pacjentów z ostrą HF (ADHERE, OPTIMIZE-HF) można zanotować, że częstość występowania upośledzenia przesączania kłębuszkowego w tej populacji jest duża i można ją stwierdzić u od 30% do ponad 2/3 chorych [25–27]. Dane pochodzące z rejestru ostrych zespołów wieńcowych (GRACE) wskazują, że wśród chorych, którzy byli hospitalizowani z powodu zawału serca, GFR  $\leq 60$  ml/min występuje w ponad 35% przypadków [28]. Analiza danych pochodzących z dużych badań klinicznych przesączania kłębuszkowego występują w 25–40% przypadków [29–31]. Należy jednak pamiętać, że obniżony GFR stanowi z reguły kryterium wyłączenia z badania klinicznego, dlatego dane te na pewno nie odzwierciedlają skali problemu. Bardzo interesujących informacji dostarczyła praca, w której retrospektywnie przeanalizowano rzeczywistą częstość występowania przewlekłej choroby nerek i częstość jej rozpoznawania u pacjentów hospitalizowanych z powodu HF [32]. Wśród ponad 4 tys. osób GFR  $\leq 60$  ml/min występował aż w 57% przypadków, podczas gdy rozpoznanie to pojawiło się na karcie wypisowej jedynie u 41% chorych [32]. Wskazuje to na konieczność dokonywania wnikliwej oceny funkcji nerek u pacjentów hospitalizowanych z powodów kardiologicznych.

### WPLYW NA ROKOWANIE

Nie ma dziś wątpliwości, że upośledzona funkcja nerek u pacjenta z HF jest niezależnym czynnikiem złego rokowania i że rokowanie jest tym gorsze, im bardziej zaawansowana jest choroba nerek [33].

Udowodniono, że u osób z ostrą HF upośledzona funkcja nerek oceniona przy przyjęciu do szpitala oraz pogorszenie funkcji nerek w trakcie hospitalizacji (zespół sercowo-nerkowy typu 1) stanowią niekorzystne czynniki prognostyczne. Fonarow i wsp. [34] na podstawie danych pochodzących z rejestru ostrej HF — ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*) — jednoznacznie stwierdzili, że zaobserwowana już przy przyjęciu do szpitala dysfunkcja nerek [określana za pomocą azotu mocznikowego we krwi

(BUN, *blood urea nitrogen*)  $\geq 43$  mg/dl i stężenia kreatyniny  $\geq 2,75$  mg/dl] stanowi najsilniejszy czynnik determinujący złe rokowanie.

U chorych z ostrą HF spadek przesączania kłębuszkowego wiąże się z pogorszeniem rokowania i wzrostem ryzyka ponownych hospitalizacji niezależnie od innych parametrów zaawansowania choroby i ogólnie przyjętych czynników prognostycznych [2, 35]. Wystąpienie pogorszenia funkcji nerek w trakcie hospitalizacji (najczęściej definiowanego jako wzrost wartości kreatyniny  $\geq 0,3$  ml/dl) obserwuje się stosunkowo często, bo nawet u 30% pacjentów hospitalizowanych z powodu dekomensacji HF i wiąże się z wydłużeniem czasu hospitalizacji oraz zwiększoną śmiertelnością krótkoterminową i odległą [35, 36]. Śmiertelność 60-dniowa w grupie pacjentów, u których stwierdzono pogorszenie funkcji nerek, może sięgać prawie 40% i jest 2-krotnie wyższa w porównaniu z pacjentami ze stabilną funkcją tego narządu [35]. W niedawno opublikowanej pracy Klein i wsp. [37] zauważyli natomiast, że u osób z HF wzrost wartości BUN w trakcie hospitalizacji jest silniejszym czynnikiem prognozującym zgon od spadku wartości GRF. W ostatnim okresie coraz więcej uwagi poświęca się BUN jako markerowi nie tylko funkcji nerek, ale także jako wskaźnikowi zaburzeń neurohormonalnych u pacjentów z HF [38].

Również typ 2 zespołu sercowo-nerkowego, czyli dysfunkcja nerek u osób z przewlekłą HF, jest bardzo silnym czynnikiem determinującym rokowanie. Ciekawych informacji dostarczyła retrospektywna analiza badania SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*), w której zbadano wpływ obniżonej filtracji kłębuszkowej ( $< 60$  ml/min) na rokowanie u osób bez objawów oraz chorych z objawami z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory [39]. Zgodnie z przewidywaniami okazało się, że w tej populacji obecność patologii nerek wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu, głównie poprzez przyspieszenie progresji choroby serca. W badaniu CHARM (*Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*), które obejmowało pacjentów ze skurczową i rozkurczową HF, z wyjściowym stężeniem kreatyniny  $< 3$  mg/dl, stwierdzono, że obniżony GFR i frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) są niezależnymi czynnikami prognostycznymi wystąpienia najpoważniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych [40]. W badaniu VALIANT (*Valsartan In Acute myocardial Infarction*), w którym uczestniczyli pacjenci z dysfunkcją lewej komory lub objawami HF w przebiegu zawału serca, zaobserwowano prawie liniową zależność między spadkiem GFR a zwiększonym ryzykiem: zgonu, zawału, HF lub udaru [31, 39]. Inni autorzy zwrócili uwagę na fakt, że niskie wartości GFR są silniejszym czynnikiem prognozującym śmiertelność od obniżonej LVEF czy klasy NYHA u chorych z przewlekłą HF [1].

Jest pewnego rodzaju paradoksem, że chociaż wiadomo, jak ważną rolę odgrywa funkcja nerek, nie tylko u chorych z HF, ale w całej populacji, to wciąż brakuje czułych,

swoistych i powszechnie dostępnych markerów do precyzyjnej oceny uszkodzenia i funkcji tego narządu. Obecnie w tym celu wciąż trzeba posługiwać się określeniem w surowicy stężenia kreatyniny, co jak opisano powyżej, jest obarczone licznymi niedoskonałościami, szacunkowym GFR i stężeniem azotu mocznikowego we krwi. Zdając sobie sprawę z ograniczeń związanych z dotychczasowymi sposobami oceny funkcji nerek, duże nadzieje wiąże się z nowymi biomarkerami, takimi jak: NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), cystatyna C, KIM-1 (*kidney injury molecule-1*), NAG (*N-acetyl-beta-D-glucosaminidase*), IL-18 (interleukina-18). Mimo dość dużego zainteresowania tymi nowymi cząsteczkami dotychczas nie ma wystarczających danych, by rekomendować którąś z nich w rutynowej opiece nad pacjentami z HF.

## LECZENIE

Ze względu na brak badań klinicznych obejmujących duże populacje chorych obecnie nie można rekomendować konkretnej terapii pacjentów z zespołem sercowo-nerkowym. Wciąż pozostaje pytanie, czy u pacjentów z zespołem sercowo-nerkowym sposób leczenia choroby podstawowej należy w konkretny sposób modyfikować. Optymalnym rozwiązaniem byłoby skuteczne zapobieganie rozwojowi zespołu sercowo-nerkowego lub co najmniej wczesne rozpoczęcie jego leczenia. Ważne jest, aby stosowana terapia poprawiała funkcję nerek lub była co najmniej dla niej neutralna.

Większość pacjentów z ostrą HF otrzymuje także leki wazodylatacyjne i diuretyki pętlowe. Jak już wspomniano, w trakcie stosowania dużych dawek diuretyków należy uważać, aby nie doprowadzić do hipowolemii, co będzie skutkować niekorzystną aktywacją neurohormonalną i spadkiem GFR. Omawiane już wcześniej leki — antagoniści receptora adenozyliny (A1) i antagoniści receptora wazopresyny — zwiększają diurezę u pacjentów z przeciążeniem płynowym, nie poprawiają jednak funkcji nerek oraz, co ważniejsze, nie poprawiają rokowania. W przypadku hipoksemii pacjent powinien otrzymać tlen, tak aby utrzymać jego saturację  $> 90\%$ . W szczególnych sytuacjach braku odpowiedzi na stosowane intensywne leczenie moczopędne pacjent może wymagać wykonania ultrafiltracji lub rzadziej zastosowania innych metod leczenia nerkozastępczego. U osób z utrzymującym się zastojem i niskim ciśnieniem tętniczym wskazane jest włączenie amin katecholowych. W skrajnych sytuacjach należy pamiętać o możliwości implantacji balonu do kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej czy implantacji sztucznej komory serca, co przez poprawę perfuzji powinno zwiększyć GFR.

Pacjenci z przewlekłą HF powinni otrzymywać leki o udowodnionej skuteczności — poprawiające rokowanie (inhibitory enzymu konwertującego, beta-adrenolityki, antagoniści receptora angiotensyny, antagoniści aldosteronu). Wiadomo, że te preparaty mogą jednak (najczęściej przejściowo) zaburzać przepływ nerkowy i obniżyć GFR, dlatego ich dawkowanie wymaga wnikliwej oceny funkcji nerek. Jak już wspo-

mniano, wielu chorych z HF ma także anemię i/lub niedobór żelaza (Fe). Chociaż korekcja zaburzeń gospodarki Fe nie jest obecnie standardem postępowania w tej grupie chorych, to suplementacja Fe i/lub stosowanie czynników stymulujących erytropoezę stanowi niepotwierdzoną opcję terapeutyczną. Należy pamiętać, że istnieją prace potwierdzające skuteczność takiego postępowania.

Leki powszechnie stosowane w HF mogą niekorzystnie wpływać na zjawiska prowadzące do powstawania zespołu sercowo-nerkowego, m.in. obniżać nerkowy przepływ krwi i filtrację kłębuszkową. Dlatego taka terapia powinna być ściśle kontrolowana i indywidualizowana, aby uniknąć pogorszenia funkcji nerek. Brakuje jednak dużych badań klinicznych zaprojektowanych tak, by odpowiedzieć na podstawowe pytania dotyczące skutecznej terapii zespołu sercowo-nerkowego [41].

## PODSUMOWANIE

Zespoły sercowo-nerkowe zostały wyodrębnione ze względu na ich częste występowanie i istotne znaczenie kliniczne. Obecnie nie znamy dokładnego patomechanizmu odpowiedzialnego za powstawanie zespołu oraz wszystkich interakcji zachodzących między nerkami i sercem. Istnieją jednak liczne, łączące się ze sobą teorie, które próbują tłumaczyć złożoną patogenezę zespołu. Nie ulega wątpliwości, że jego rozpoznanie ma bardzo duże znaczenie kliniczne, ponieważ współwystępowanie patologii serca i nerek wiąże się ze znacznym pogorszeniem rokowania.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

- Ronco C, McCullough P, Anker SD et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*, 2010; 31: 703–711.
- Ronco C, Haapio M, House AA et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1527–1539.
- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J*, 2005; 26: 11–17.
- Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ et al. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs*, 1990; 39 (suppl. 4): 10–21.
- Smilde TDJ, Damman K, van der Harst P et al. Differential associations between renal function and "modifiable" risk factors in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*, 2009; 98: 121–129.
- Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A et al. Cardiorenal interactions insights from the ESCAPE Trial. *Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 1268–1274.
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 589–596.
- Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 300–306.
- Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ et al. Intra-abdominal hypertension in the critically ill: it is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care*, 2005; 11: 156–171.
- Francis GC, Benedict C, Johnstone DE et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*, 1990; 82: 1724–1729.
- Hillege HL, Girbes ARJ, de Kam PJ et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2000; 102: 203–210.
- Goldsmith SR, Gheorghiadu M. Vasopressin antagonism in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 1785–1791.
- Gheorghiadu M, Konstam MA, Burnett JC et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure. *JAMA*, 2007; 297: 1332–1343.
- Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR et al. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med*, 1985; 103: 1–6.
- Dikshit K, Vydien JK, Forrester JS et al. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1973; 288: 1087–1090.
- Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation*, 2002; 105: 1348–1353.
- Vallon V. Tubuloglomerular feedback and the control of glomerular filtration rate. *News Physiol Sci*, 2003; 18: 169–174.
- Massie BM, O'Connor CM, Metra M et al. Rosofylline, an adenosine A<sub>1</sub>-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1419–1428.
- Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al. The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the heart and the renal failure and markedly reduces hospitalization. *Clin Nephrol*, 2002; 58 (suppl. 1): S37–S45.
- Silverberg DS, Wexler D, Iainaa A et al. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2002; 4: 681–686.
- Anker SD, Colet JC, Filippatos G et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2436–2448.
- Smilde TDJ, van Veldhuisen DJ, Navis G et al. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Circulation*, 2006; 114: 1572–1580.
- Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN — time for reappraisal *Critical Care*, 2009; 13: 211–220.
- Hata N, Yokoyama S, Shinada T et al. Acute kidney injury and outcomes in acute decompensated heart failure: evaluation of the RIFLE criteria in an acutely ill heart failure population. *Eur J Heart Fail*, 2010; 12: 32–37.
- Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 768–777.
- Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW et al. 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.
- Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR 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: 422–430.

28. Santopinto JJ, Fox KAA, Goldberg RJ et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*, 2003; 89: 1003–1008.
29. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA*, 2007; 297: 1319–1331.
30. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991; 325: 293–302.
31. Anavekar NS, McMurray J, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2004; 351: 1285–1295.
32. Amsalem Y, Garty M, Schwartz R et al. Prevalence and significance of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1029–1036.
33. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1987–1996.
34. Fonarow GC, Yancy CL, Heywood T et al. Adherence to heart failure quality-of-care indicators in US hospitals: analysis of the ADHERE registry. *Arch Intern Med*, 2005; 165: 1469–1477.
35. Akhter MW, Aronson D, Bitar F et al. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalized patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol*, 2004; 94: 957–960.
36. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J*, 2006; 27: 1216–1222.
37. Klein L, Massie BM, Leimberger JD et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart Fail*, 2008; 1: 25–33.
38. Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure. *Am J Cardiol*, 2010; 106: 694–700.
39. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 681–689.
40. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*, 2006; 113: 671–678.
41. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P et al. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1657–1665.