

Jolanta Małyszko

Klinika Nefrologii i Transplantologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Zespół sercowo-nerkowy

Cardio-renal syndrome

ABSTRACT

Kidney disease and cardiovascular disease are potentially lethal combination, reaching the level of epidemic particularly in the elderly. Cardiovascular diseases are the main cause of morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease. On the other hand, chronic kidney disease is the major risk factor of cardiovascular complications. Due to the bidirectional interactions between heart and kidney, the term car-

dio-renal syndrome was introduced. Upon the primary cause and characteristics (acute or chronic) of the syndrome, 5 subgroups of this entity were identified. In this review paper all the subgroups of cardio-renal syndrome are presented, the role of biomarkers in their diagnosis, prognosis and treatment is discussed.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 2, 81–90

Key words: cardio-renal syndrome, chronic kidney disease, acute kidney injury, chronic heart failure, acute heart failure, biomarkers, NGAL

WSTĘP

Termin zespół sercowo-nerkowy (CRS, *cardiorenal syndrome*) jest coraz szerzej opisywany, aczkolwiek nie ma spójnej i powszechnie przyjętej definicji. Aby zaakcentować dwukierunkową naturę interakcji sercowo-nerkowej, zastosowano nową klasyfikację CRS oraz wyróżniono 5 podtypów, które odzwierciedlają patofizjologię, rami czasowe i charakter towarzyszących zaburzeń ze strony serca i nerek.

Interakcje między sercem a nerką obejmują: przewlekłą chorobę nerek wtórną do niewydolności serca, ostre uszkodzenie nerek (AKI, *acute kidney injury*) wtórne do nefropatii kontrastowej, AKI wtórne do pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass graft*), AKI wtórne do zabiegów na zastawkach oraz AKI wtórne do niewydolności serca. Ponadto wiadomo, iż śmiertelność w chorobach serca jest istotnie wyższa u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, podobnie jak ryzyko chorób serca wyższe u pacjentów z uszkodzeniem nerek, zaś progresja niewydolności serca u pacjentów z uszkodzeniem nerek jest zależna od stadium przewlekłej choroby nerek oraz przewodnienia. Z drugiej strony, niewydolność ser-

ca z powodu AKI jest spowodowana najczęściej przewodnieniem, niedokrwieniem nerek czy posocznicą (istotna rola cytokin prozapalnych).

Zespół może być definiowany jako: choroba serca lub nerek, w której ostra lub przewlekła choroba któregoś organu (serca lub nerek) jest spowodowana ostrą lub przewlekłą dysfunkcją (uszkodzeniem) drugiego. Duża część pacjentów przyjętych do szpitali ma zróżnicowany stopień dysfunkcji serca i nerek. Pierwotne zaburzenie jednego z tych dwóch organów często skutkuje wtórną dysfunkcją lub uszkodzeniem drugiego. Takie interakcje reprezentują patofizjologiczne podstawy jednostki klinicznej zwanej zespołem sercowo-nerkowym, chociaż przeważnie jest ona definiowana jako wpływ niewydolności serca na zapoczątkowanie i/lub progresję przewlekłej choroby nerek. Termin CRS jest również używany do opisu negatywnych skutków upośledzonej funkcji nerek na układ krążenia.

Brak jasnej definicji i różnorodność uwarunkowań przyczyniają się do braku przejrzystości w odniesieniu do rozpoznania i leczenia CRS [1], aczkolwiek postępy w naukach podstawowych i klinicznych poprawiły nasze rozumienie patogenezę zaburzeń tych organów i poka-

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko
Klinika Nefrologii i Transplantologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Żurawia 14, 15–540 Białystok
e-mail: jolmal@poczta.onet.pl

▶▶ Prosty pogląd na zespół CRS zakłada, że stosunkowo prawidłowo zbudowana nerka jest dysfunkcyjna z powodu choroby serca, natomiast w obecności zdrowego serca ta sama nerka działałaby prawidłowo◀◀

zały skuteczność niektórych terapii w leczeniu, zapobieganiu czy spowalnianiu progresji choroby serca i/lub nerek. Prosty pogląd na zespół CRS zakłada, że stosunkowo prawidłowo zbudowana nerka jest dysfunkcyjna z powodu choroby serca, natomiast w obecności zdrowego serca ta sama nerka działałaby prawidłowo. Jest to pogląd zbieżny z definicją zespołu wątrobowo-nerkowego, zgodnie z którą zaburzenia funkcji nerek wynikają z zaburzeń funkcji wątroby, a w przypadku przeszczepienia nerki od osoby z zespołem wątrobowo-nerkowym funkcjonuje ona prawidłowo w obecności zdrowej wątroby.

Biorąc powyższe pod uwagę, zmodyfikowano definicję CRS, określając go jako: różnorodność ostrych i przewlekłych schorzeń, gdzie pierwotnie niesprawnym organem może być albo serce albo nerka. Propozycję takiej definicji przedstawiono jako konsensus osiągnięty na konferencji w Wenecji w 2008 roku, pod auspicjami *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), a potem opublikowany w *Journal of American College of Cardiology* [2], *European Heart Journal* [3] i *Nephrology Dialysis and Transplantation* [4]. Problematyce tej poświęcona była także sesja podczas zjazdu Amerykańskiego Towarzystwa Nefrologicznego w 2009 roku w San Diego. Poprzednia terminologia nie pozwalała lekarzom na identyfikację i pełną charakterystykę wzajemnych patofizjologicznych interakcji serca i nerek. Z jednej strony, choroby układu sercowo-naczyniowego są głównym czynnikiem chorobowości i śmiertelności u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Z drugiej strony, przewlekła choroba nerek jest uważana za czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. W zależności od pierwotnej przyczyny i charakteru schorzenia (ostre lub przewlekłe) wyróżniamy 5 podtypów CRS:

- typ 1 — ostry zespół sercowo-nerkowy;
- typ 2 — przewlekły zespół sercowo-nerkowy;
- typ 3 — ostry zespół nerkowo-sercowy;
- typ 4 — przewlekły zespół nerkowo-sercowy;
- typ 5 — wtórny zespół sercowo-nerkowy.

Typ 1. odzwierciedla ostre pogorszenie funkcji serca (np. ostry kardiogeny wstrząs lub dekomensację zastoinową niewydolności serca), prowadzące do AKI.

Typ 2. obejmuje przewlekłe nieprawidłowości funkcji serca (przewlekła zastoinowa niewydolność), powodujące progresję przewlekłej choroby nerek.

Typ 3. składa się z nagłego pogorszenia funkcji nerek (np. ostre niedokrwienie nerek

czy glomerulopatia), powodującego ostrą dysfunkcję serca (np. niewydolność serca, niedokrwienie, arytmie).

Typ 4. opisuje stan przewlekłej choroby nerek, przyczyniający się do zmniejszenia funkcji serca, przerostu serca i/lub zwiększający ryzyko niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Typ 5. odzwierciedla wpływ choroby układowej (np. posocznicy), powodujący zarówno dysfunkcję serca, jak i nerek.

Ostra niewydolność serca jest przyczyną ponad miliona przyjęć w ciągu roku w Stanach Zjednoczonych (50-procentowy wzrost w ostatnich 10 latach), przy czym w większości są to pacjenci w wieku > 65 lat. Generuje to olbrzymi wzrost kosztów leczenia tego schorzenia [5–8]. Do przyczyn zaostrzenia niewydolności serca można zaliczyć: otyłość, złe odżywianie się, brak ruchu, nieprzyjmowanie leków zgodnie z zaleceniami (*non compliance*) czy niestosowanie diety niskosodowej. Pogorszenie przewlekłej niewydolności serca jest także główną przyczyną konieczności hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W trzech opublikowanych badaniach obejmujących ponad 200 000 osób, których średnia wieku wynosiła 75 lat, zaburzenia funkcji nerek występowały u ponad 30% pacjentów [5–7]. Inne schorzenia dodatkowe występowały następująco: nadciśnienie tętnicze u 70% osób, cukrzyca u 40%, choroba niedokrwienna serca u 60% pacjentów. Typowe objawy niewydolności serca, takie jak zatrzymanie sodu i wody, zastój w krążeniu, obrzęki oraz mocno wypełnione, tak zwane „stojące” żyły szyjne, nie zawsze występowały. Ponadto, w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej u 20% nie można było rozpoznać powiększenia sylwetki serca (pomimo przerostu w echokardiografii). Błędne rozpoznanie częściej jest stawiane w przypadku wykonania przyłóżkowego zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej, gdyż przepona nie jest dobrze uwidoczniwna (nie zawsze na wydechu). Na podstawie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej nie można zatem wykluczyć ostrej niewydolności serca i pozostaje problem diagnostyczny duszności u pacjenta — czy jest ona głównie pochodzenia sercowego, czy oddechowego.

ROLA BIOMARKERÓW W ROZPOZNAWANIU ZESPOŁU SERCOWO-NERKOWEGO

Biomarkery mogą się przyczynić do wczesnej diagnozy CRS i do czasowej terapeutycznej interwencji. Wykorzystanie tej klasyfikacji może pomóc lepiej scharakteryzować grupy

pacjentów, zapewnić podstawy specyficznych strategii leczenia i pozwolić na zaprojektowanie przyszłych klinicznych prób z dokładniejszą selekcją populacji poddawanej badaniom.

W typie 1. CRS wczesne rozpoznanie AKI pozostaje wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym. Podobnie w typie 3., w którym AKI jest uważane za pierwotną przyczynę odpowiedzialną za rozwój dysfunkcji serca. W obu przypadkach klasyczne markery, takie jak wzrost kreatyniny w momencie rozpoznania AKI, nie zdają egzaminu, ponieważ okno możliwości terapeutycznych jest wąskie i niejednokrotnie jest już za późno na postępowanie interwencyjne.

W ocenie stopnia ciężkości niewydolności serca, jak również w ocenie prognostycznej stosuje się ocenę stężenia peptydów natriuretycznych. Peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) jest uwalniany przez kardiomiocyty w wyniku stymulacji mechanoreceptorów przeciążeniem objętościowym bądź ciśnieniowym serca [9]. Peptyd natriuretyczny typu B jest aktywny peptydem o czasie półtrwania około 20–25 minut. N-końcowy fragment prohormonu BNP (NT-proBNP) powstaje wraz z BNP ze wspólnego prekursora — proBNP w ekwimolarnych ilościach i jednocześnie charakteryzuje się ponad 5-krotnie dłuższym okresem półtrwania w osoczu, mniejszymi wahaniami dobowymi i mniejszym wpływem takich czynników, jak objętość płynów ustrojowych czy wysiłek fizyczny. Stężenie NT-proBNP w większym stopniu zależy od funkcji nerek niż BNP, a czas półtrwania wynosi około 120 minut. Fizjologicznie BNP odpowiada za nasilenie diurezy i natriurezy poprzez zwiększanie filtracji kłębuszkowej, przeciwdziałanie efektom pobudzenia układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*), hamowanie aktywności somatycznego układu nerwowego (SNS, *systema nervosum somaticum*), regulację objętości łożyska naczyniowego i ciśnienia tętniczego. NT-proBNP jest wydalany głównie przez nerki. Peptyd natriuretyczny typu B w populacji ogólnej jest sprawdzonym wskaźnikiem zarówno w diagnostyce, jak i w monitorowaniu leczenia niewydolności serca [10]. W ostrych zespołach wieńcowych BNP i NT-proBNP wykazują dużą przydatność prognostyczną zarówno krótko-, jak i średnioterminową [11]. Peptyd natriuretyczny typu B znajduje również zastosowanie w diagnostyce różnicowej duszności z przyczyn pozasercowych z dusznością na tle skurczowej i rozkurczowej niewydolności serca [9]. W populacji ogólnej występuje istotna

korelacja między zaawansowaniem niewydolności serca ocenianym klinicznie według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA) a stężeniem peptydów natriuretycznych. Stężenia peptydów natriuretycznych u pacjentów z podobnym stopniem uszkodzenia funkcji lewej komory są istotnie wyższe przy współwystępowaniu niewydolności nerek i korelują dodatnio ze spadkiem współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*). W badaniu Vickery i wsp. na każdy spadek GFR o 10 ml/min przypadał 38-procentowy wzrost stężenia NT-pro-BNP [12]. Stężenie peptydów natriuretycznych rośnie wraz z przewodnieniem pacjentów [13–14]. U pacjentów leczonych powtarzanymi hemodializami przy zastosowaniu błon *low-flux* po hemodializie stężenie BNP zmniejsza się, a NT-proBNP rośnie, natomiast w przypadku stosowania błon *high-flux* stężenie BNP ulega zmniejszeniu, a NT-proBNP ulega koncentracji [15–16].

Ocena stężenia BNP zmniejsza odsetek wątpliwości diagnostycznych o ponad 70%. Trudności może sprawiać interpretacja stężenia BNP i NT-proBNP u pacjentów z niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek, gdyż nieznane są punkty odcięcia dla BNP i NT-proBNP w tej grupie chorych. Poza tym należy pamiętać, że istnieje tak zwany mokry i suchy BNP, możliwość występowania niewydolności serca z prawidłowymi stężeniami BNP, jak też liniowa korelacja pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) a stężeniami peptydów natriuretycznych, zatem wartości odcięcia dla osób z BMI ponad 35 kg/m² powinny być podwojone. Jednak pomimo wielu lat badań nadal nie na dobrego biomarkera niewydolności serca czy ostrych zespołów wieńcowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Z drugiej strony, istnieją sytuacje kliniczne, w których występują trudności diagnostyczne, a w konsekwencji także terapeutyczne. Na przykład chory z kliniczną normowolemią może mieć zastój — jeśli klinicznej normowolemii (euwolemii) towarzyszy podwyższone stężenie BNP, to należy poszukać zastojów w krążeniu, jeżeli uda się obniżyć stężenie BNP w wyniku leczenia bez pogorszenia funkcji nerek czy hipotonii, to dopiero wtedy można uzyskać rzeczywistą normowolemię, natomiast normowolemia w powiązaniu z osiągnięciem suchej masy ciała oznacza brak zastojów. Zgodnie z wytycznymi *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) *Heart Failure Guidelines* z 2009 roku oznaczanie peptydów natriuretycznych (BNP i NT-proBNP)

►►W ocenie stopnia ciężkości niewydolności serca, jak również w ocenie prognostycznej stosuje się ocenę stężenia peptydów natriuretycznych◄◄

►►Interesującą ewolucją we wczesnej diagnostyce CRS jest odkrycie wczesnych biomarkerów AKI. Obecnie obiektem największego zainteresowania jest NGAL◀◀

może być użyteczne u pacjentów przyjmowanych w Izbie Przyjęć z nagłych powodów, kiedy kliniczne rozpoznanie niewydolności serca jest nie do końca pewne lub wątpliwe. Oznaczanie peptydów natriuretycznych może również pomóc w stratyfikacji ryzyka (poziom istotności A, klasa IIA) [17–19]. Zwrócono także uwagę na problem oceny suchej masy ciała u pacjentów z niewydolnością serca z towarzyszącą przewlekłą chorobą nerek lub AKI i możliwością zastosowania aparatów do analizy składu ciała — wody (*body impedance analysis*), biorąc pod uwagę, że im większa jest impedancja, tym mniej płynu zewnątrzkomórkowego oraz odwrotnie — im mniejsza impedancja, tym więcej płynu zewnątrzkomórkowego.

Drugą stroną medalu jest rozpoznawanie choroby nerek (przewlekła choroba nerek i AKI) u pacjentów z niewydolnością serca. Zakładając wcześniejsze rozpoznanie AKI, można wcześniej zmodyfikować leczenie, na przykład zmniejszyć dawkę leku moczopędnego czy odstawić leki blokujące układ RAA (inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny).

Interesującą ewolucją we wczesnej diagnostyce CRS jest odkrycie wczesnych biomarkerów AKI. Z wielu badanych biomarkerów obecnie obiektem największego zainteresowania jest NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*). Odkrycie NGAL jako tak zwany połów (*fishing expedition for cDNA microarray*), w którym największą rybą był właśnie NGAL (najbardziej „regulowany w górę” gen w nerce, którego ekspresja wzrasta istotnie wkrótce po zadziałaniu czynnika neurotoksycznego lub niedokrwienego na modelu zwierzęcym). Jest to białko o ciężarze 25 kDa związane z żelatynazą neutrofilów. Składa się z 179 aminokwasów. Biomarker NGAL jest białkiem z rodziny lipokalin biorącym udział w różnych procesach, od dostarczenia witamin począwszy, a skończywszy na transporcie feromonów. Do niedawna interesowało ono tylko biologów. W momencie odkrycia, iż NGAL wiąże siderofory — cząsteczki transportujące żelazo, okazało się, iż ten proces jest niezwykle istotny w różnych patologich, od infekcji bakteryjnej aż do uszkodzenia nerek [20]. Siderofory są syntetyzowane przez bakterie, by zdobywać żelazo, NGAL wywiera efekty bakteriostatyczne poprzez wiązanie sideroforów. Siderofory produkowane przez organizmy eukariotyczne biorą udział w metabolizmie żelaza przez NGAL, co jest niezbędne w proliferacji i różnicowaniu się komórek. Ze względu na niewielką masę cząsteczkową (25kDa) oraz opor-

ność na degradację NGAL jest wydalany z moczem. NGAL akumuluje się w cewkach nerkowych, krwi oraz w moczu w wyniku toksycznego lub niedokrwienego uszkodzenia nerek [21]. Ograniczeniem jest jego występowanie poza nerką. Bardzo niskie stężenie NGAL wykryto w kilku innych narządach: tchawicy, płucach, żółtku i jelicie grubym [22], a także w blaszkach miażdżycowych u osób z zawałem serca [23]. Wzrost stężenia NGAL w surowicy odnotowano na przykład w ostrej infekcji bakteryjnej. Infekcja bakteryjna jest silnym bodźcem pobudzającym ekspresję NGAL, przez receptory typu *toll-like* [24]. Ponadto, u myszy NGAL^{-/-} występuje zwiększona wrażliwość na enterocholinę (tworzy ona związek z żelazem i NGAL-em) bakterii Gram-ujemnych, nie zaś bakterii, które posiadają siderofory niezależne od NGAL. Sugeruje to, że NGAL ma własności antybakteryjne, gdyż powoduje przerwanie pobierania żelaza przez bakterie zależne od enterocholiny. Zatem NGAL syntetyzowany w cewce dystalnej i wydalany z moczem (zarówno w przewlekłej chorobie nerek, jak i AKI) ma profilaktyczne działanie antybakteryjne i zapobiega wstępującemu zakażeniu z dolnych odcinków dróg moczowych. W warunkach *in vitro* wykazano, iż NGAL brał udział w regulacji genów zależnych od żelaza, takich jak transferyna [25–26]. NGAL znajduje się w prawidłowej tkance nerkowej w niewielkiej ilości, jego ekspresja jest nieduża w różnych tkankach, istotnie nasilona w uszkodzonych komórkach nabłonka, w tym nerek. Rejon promotora genu dla NGAL zawiera wiele czynników transkrypcyjnych, w tym NF-κB. Gen dla NGAL jest szybko aktywowany w cewkach nerkowych po ostrym uszkodzeniu, co odgrywa kluczową rolę w kontroli przeżycia komórek i ich proliferacji. NGAL, znany też jako lipokalina 2 lub *lcn2*, to najbardziej „podlegający regulacji w górę” (*upregulated*) gen. Efekt ten pojawia się bardzo szybko po zadziałaniu czynnika szkodliwego w modelu ostrej niewydolności nerek u zwierząt [21–22]. Podobnie w analizie typu *microarray analysis* jest to najbardziej „regulowany w górę” gen w modelu zwierzęcym niedokrwiennej lub nefrotoksycznej ostrej niewydolności nerek.

Pierwsze badanie kliniczne opisano w 2005 roku w czasopiśmie *Lancet* [27]. Dzieci, u których stwierdzono ponad 50-procentowy wzrost kreatyniny po zabiegu kardiochirurgicznym, definiowany jako ostra niewydolność nerek, miały 15-krotny wzrost stężenia NGAL w surowicy i moczu w porównaniu z dziećmi bez ostrej niewydolności nerek. Stę-

żenie NGAL wzrosło w ciągu pierwszych 2 godzin po zabiegu kardiochirurgicznym. Czynnikiowa analiza ujawniła, że NGAL w moczu i surowicy był istotnym predyktorem ostrej niewydolności nerek [27]. Obecnie NGAL jest oceniany w wielu badaniach w różnych sytuacjach klinicznych. NGAL jako wczesny biomarker AKI najczęściej oceniano u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (CPB, *cardiopulmonary bypass*) — jako model AKI o znanym czasie zadziałania czynnika szkodliwego — nefropatii kontrastowej, posocznicy, u pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii czy na szpitalnym oddziale ratunkowym oraz po zabiegu transplantacji nerki.

W pracach dotyczących pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych wykazano, iż wzrost stężenia NGAL w moczu na 2 dni wyprzedzał rozpoznanie AKI [27–31]. Pole pod krzywą wynosiło od 0,61 [18] do 0,99 [27], przy czym lepszą zdolność predykcyjną AKI stwierdzono w populacji dziecięcej [27]. W badaniach wykonanych w Klinice Kardiologii Inwazyjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oceniano przydatność NGAL jako wczesnego markera uszkodzenia nerek w przypadku przezskórnych interwencji wieńcowych [32–35]. Stwierdzono istotny wzrost stężenia NGAL w surowicy w 2. i 4. godzinie po angioplastyce wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) i w moczu w 4. i 12. godzinie po PCI. Żaden z pacjentów nie spełniał kryteriów kontrastowej nefropatii. Podobne wyniki opublikowali inni autorzy, zarówno u dzieci poddawanych badaniom kontrastowym [36], jak i u dorosłych [37]. Również w tej populacji wzrost stężenia NGAL obserwowano 2 dni wcześniej niż wzrost stężenia kreatyniny, który służył do rozpoznania nefropatii kontrastowej.

U dorosłych z ostrą niewydolnością nerek z powodu posocznicy stwierdzano 125-krotny wzrost NGAL w moczu i 16-krotny w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie NGAL korelowało ze stężeniem kreatyniny w surowicy ($p < 0,0001$) [31]. Podobne wyniki uzyskano, analizując stężenie NGAL u dzieci z posocznicą, leczonych na oddziale intensywnej terapii [38]. Podwyższone stężenie NGAL na 2 dni wyprzedzało istotny wzrost stężenia kreatyniny. Oceniano też stężeniem NGAL jako markera funkcji nerek u pacjentów z niewydolnością serca, w której często współistnieje upośledzenie funkcji nerek [39–41].

Wyniki uzyskane w wielu badaniach klinicznych wykazują, iż NGAL jest dobrym,

obietującym markerem wczesnego uszkodzenia nerek. Niestety ma też wady. Ograniczeniem jest jego występowanie poza nerką. Jak już wspomniano, jego bardzo niskie stężenie wykryto w kilku innych narządach [23]. O pełnej jego przydatności jako wczesnego biomarkera uszkodzenia nerek dowiemy się po przeprowadzeniu dużych badań klinicznych. Obecnie istnieją możliwości oceny NGAL w laboratoriach szpitalnych (nie wymagają zestawów do badań naukowych). Można oceniać NGAL w moczu (platforma ARCHITECT, Abbott) — potrzebne jest do tego tylko 150 μ l moczu, a wynik uzyskujemy po 35 minutach — oraz w osoczu czy krwi pełnej (przyrząd *point-of-care*, Triage, Inverness, Szwajcaria) — potrzeba zaledwie 1 μ l osocza, krwi pełnej, zaś wynik uzyskujemy w ciągu 15 minut, co umożliwia przyłóżkową ocenę stężenia NGAL i podjęcie decyzji terapeutycznych.

Cystatyna C okazuje się lepszym predyktorem funkcji kłębuszków niż kreatynina w surowicy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, ponieważ jej stężenie we krwi nie jest związane z wiekiem, płcią, rasą lub masą mięśniową [8]. Badanie cystatyny C przewiduje AKI i potrzebę terapii zastępczej nerki lepiej niż kreatyniny. Cystatyna C w surowicy była porównywana z NGAL u pacjentów poddawanych CABG. Oba biomarkery przewidywały AKI w ciągu 12 godzin. NGAL wypadł lepiej od cystatyny C we wcześniejszych punktach czasu.

KIM-1 jest białkiem wykrywanym w moczu po urazie niedokrwiennym lub nefrotoksycznym proksymalnych kanalików nerkowych [8] i wydaje się wysoce specyficznym biomarkerem niedokrwiennego AKI. W połączeniu z NGAL, KIM-1, który jest bardzo czuły, może reprezentować ważny marker we wczesnym AKI. Inne biomarkery, takie jak: N-acetylo-B-(D)glukozaminidaza, interleukina-18 i inne przedstawione w tabeli 1 mogą być interesujące i obiecujące w diagnostyce i progresji przewlekłej choroby nerek, jak i AKI.

Najbardziej prawdopodobnym scenariuszem będzie powstanie panelu biomarkerów AKI, zarówno oznaczanym w surowicy lub osoczu, jak i w moczu, łączącego najlepsze cechy biomarkerów pod względem ich czułości, specyficzności, jak też własności diagnostycznych, prognostycznych oraz terapeutycznych.

Ze względu na coraz częstsze występowanie powikłań nerkowych u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, istotną rolę upośledzonej filtracji kłębuszkowej jako niekorzystnego czynnika rokowniczego oraz co-

►►Cystatyna C okazuje się lepszym predyktorem funkcji kłębuszków niż kreatynina w surowicy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, ponieważ jej stężenie we krwi nie jest związane z wiekiem, płcią, rasą lub masą mięśniową◄◄

raz częstsze konsultacje nefrologiczne na oddziałach kardiologicznych, zostanie omówione przede wszystkim leczenie CRS typu 1. i 2. Leczenie CRS typu 3. to leczenie, a zwłaszcza profilaktyka AKI po zabiegach przezskórnych interwencji wieńcowych (nefropatii kontrastowej) lub po zabiegach kardiochirurgicznych. Leczenie CRS typu 4., czyli niewydolności serca u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, to stosowanie leków kardioprotekcyjnych, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany i beta-adrenolityki. W pacjentów z retencją sodu, przewodnionych należy zwrócić uwagę na właściwe stosowanie diuretyków, natomiast u osób dializowanych na osiągnięcie suchej masy ciała.

LECZENIE ZESPOŁU SERCOWO-NERKOWEGO TYPU 1. I 2.

Przed wszystkim należy wdrożyć leczenie przyczynowe. Do niezwykle istotnych działań należą też: właściwa ocena stanu nawodnienia (ocena, czy występuje wzrost ciśnienia żylnego, spadku frakcji wyrzutowej czy obu), ocena saturacji tlenu, leczenie ostrych zespołów wieńcowych, zaburzeń rytmu itp. Zwłaszcza ocena stanu nawodnienia wymaga dobrej współpracy kardiologa i nefrologa. Ponieważ blokada układu RAA wpływa na autoregulację GFR, można rozważyć odstawienie leków, jeśli postępuje pogorszenie funkcji nerek. Należy unikać leków wpływających na reabsorpcję sodu (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, koksylby, tiazynolidynodiony) lub leków potencjalnie nefrotoksycznych (np. środki kontrastowe). Z drugiej strony, hiperkalemia może się też przyczyniać do odstawienia leków blokujących układ RAA lub diuretyków oszczędzających potas. W ostrej niewydolności serca należy ocenić ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej i na tej podstawie zmodyfikować leczenie (leki inotropowododatnie, *i.v.* diuretyki, wazodylatatory) [42–44]. Niestety, nie wykazano istotnego wpływu tych leków na przeżycie chorych. Nitraty (rozszerzają naczynia żyłne, powodują zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego) mogą być podawane dożylnie we wlewie ciągłym, gdy skurczowe ciśnienie tętnicze przekracza 110 mm Hg, zaś ostrożnie, gdy wynosi ono 90–110 mm Hg. Nitroprusydek sodu nie powinien być stosowany u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub AKI z powodu toksyczności cyjanku. Nesyrytyd (rekombinowany BNP) potencjalnie pogarsza AKI, ponieważ powoduje hipotensję. Diurety-

ki są „mieczem obosiecznym”. Z jednej strony są skuteczne, w przypadku zastoju w krążeniu płucnym zmniejszają zastój żylny, poprawiając funkcję nerek. Ich celem jest usunięcie płynu pozakomórkowego, ale z taką szybkością, by pozwolić na pozanacyniowe uzupełnienie łożyska. Z drugiej strony, pogarszają zaburzenia elektrolitowe, zmniejszają efektywną objętość krwi krążącej, mogą powodować reakcje neurohormonalne. Nie ma badań dotyczących zastosowania diuretyków w ostrej niewydolności serca. Trwa badanie *Diuretic Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure (DOSE-AHF)* porównujące podawanie diuretyków w postaci bolusu i we wlewie ciągłym. Leki inotropowododatnie są stosowane u pacjentów z niskim ciśnieniem tętniczym krwi lub objawową niewydolnością krążenia, hipoperfuzją narządów lub zastojem. Mogą one poprawiać hemodynamikę jako pomost do leczenia wspomaganego (mechanicznie) lub transplantacji serca, mogą też jednak przyspieszać patogenetyczne mechanizmy, na przykład uszkodzenie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu i pogarszać wyniki leczenia. Inhibitory fosfodiesterazy, na przykład milrinon, ze względu na metabolizm nerkowy nie powinny być stosowane w zaawansowanej przewlekłej chorobie nerek. W badaniu *Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF)* stwierdzono wzrost liczby zgonów, więcej epizodów hipotensji i zaburzeń rytmu pod wpływem inhibitorów fosfodiesterazy, nie było natomiast danych o wpływie na funkcję nerek [45]. Wap-tany, takie jak tolwaptan, są doustnymi antagonistami receptora V2, powodującymi akwazę (płyn hipotoniczny). W badaniu *Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study (EVEREST)* nie wykazano wpływu na śmiertelność, zaobserwowano zaś wzrost stężenia kreatyniny w grupie leczonej tolwaptanem [46–47].

Leczenie CRS typu 2. obejmuje przede wszystkim leczenie przewlekłej niewydolności serca (usunięcie przyczyny, zmiana stylu życia, zaprzestanie palenia tytoniu, odpowiednia dieta, wysiłek fizyczny). Inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany, beta-adrenolityki: metoprolol o przedłużonym działaniu (CR), bisoprolol, karwedilol, nebiwolol (tylko w niewydolności serca bez choroby niedokrwiennej serca) i antagoniści receptora mineralokortykoidowego (spironolakton, eplerenon) mają udowodnione działanie zmniejszające śmiertelność i chorobowość w przewlekłej niewydolności serca. Algorytm postępowania tera-

►►Ponieważ blokada układu RAA wpływa na autoregulację GFR, można rozważyć odstawienie leków, jeśli postępuje pogorszenie funkcji nerek. Należy unikać leków wpływających na reabsorpcję sodu◄◄

peutycznego zawarto w zaleceniach *European Society of Cardiology* (ESC) z 2008 roku [48–49]. Digoksyna i diuretyki poprawiają stan kliniczny, zmniejszają nasilenie objawów, ale nie przedłużają życia. U pacjentów z objawową niewydolnością serca (klasa NYHA III–IV), z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory i poszerzonym zespołem QRS zaleca się terapię resynchronizacyjną, natomiast u pacjentów po przebyłym nagłym zatrzymaniu krążenia z utrzymującymi się komorowymi zaburzeniami rytmu lub bez, jak też z objawową niewydolnością serca i upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory należy rozważyć wszczepienie kardiowertera-defibrylatora. W wybranych przypadkach, niereagujących na leczenie, zastosowanie mechanicznego wspomaganie lub przeszczep serca mogą się okazać właściwą opcją terapeutyczną. Zastosowanie sztucznego serca może stanowić pomost do wykonania transplantacji serca [50]. Pierwszy przeszczep serca został wykonany w 1969 roku przez Christiana Barnarda w szpitalu Groote Schuur w Kapsztadzie. Jak opisał Barnard, w chwili transplantacji 2 pacjentów miało istotnie upośledzoną funkcję nerek, która poprawiła się po wykonanym przeszczepie. U drugiego pacjenta, doktora Blaiberga, przebieg pooperacyjny był niepokojący, imponujące było ustąpienie objawów niewydolności serca, funkcja nerek szybko uległa poprawie i ustąpiła żółtaczka [51].

Nie ma algorytmu postępowania w niewydolności serca u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, gdyż tacy chorzy z reguły byli wykluczani z badań. Zazwyczaj mają oni problem z przewodnictwem i wymagają bardziej intensywnego leczenia moczopędnego. Ponieważ przy podwyższonym stężeniu kreatyniny tiazdy są mniej skuteczne, należy rozważyć włączenie pętlowych leków moczopędnych. Czasami pomaga okresowo zastosowanie dożylnych leków moczopędnych lub kombinacja z amiloridem, metolazonem czy antagonistami receptora mineralokortykoidowego. W przypadkach opornych można rozważyć leczenie nerkozastępcze. U pacjentów z niewydolnością serca, u których zastosowano ultrafiltrację, nie stwierdzono jej wpływu na przeżycie ani funkcję nerek, było tylko mniej hospitalizacji [52–53]. Terapia resynchronizacyjna CRT stosowana w badaniu *Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation* (MIRACLE) u pacjentów z niewydolnością serca (NYHA III–IV) oraz przewlekłą chorobą serca w sta-

dium 3. spowodowała spadek stężenia kreatyniny oraz mniejszą częstość pogorszenia funkcji nerek [54–55].

Leki blokujące układ RAA mogą powodować przejściowe i odwracalne pogorszenie funkcji nerek, przejawiające się wzrostem stężenia kreatyniny. Zawsze w takim przypadku należy wykluczyć inne przyczyny, takie jak zwężenie tętnicy lub tętnic nerkowych, nadmierna dawka diuretyków czy jednoczesne stosowanie leków nefrotoksycznych. Zawsze należy pamiętać o ocenie funkcji nerek, dostosować dawkę leku do klirensu kreatyniny, co jest istotne na przykład w przypadku digoksyny czy warfaryny (wzrasta ryzyko powikłań krwotocznych).

Historycznie upośledzenie funkcji nerek przez wiele lat było uważane za nieistotne z punktu widzenia powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególności kardiologowie byli skupieni na leczeniu chorób serca i naczyń, nie biorąc pod uwagę wpływu upośledzonej funkcji nerek na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych. Z jednej strony, panujący „renalizm” przejawiał się jako niedodiagnozowanie i nieadekwatne leczenie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (*underdiagnosis and undertreatment; to the guy with a hammer, everything looks like a nail*), gdyż — jak się okazało — 2/3 chorych z tej grupy jest leczonych niezgodnie ze standardami, rzadziej wykonuje się u nich PCI, obserwuje się też mniejszą częstość reperfuzji. Ponadto mniej pacjentów leczonych jest kwasem acetylosalicylowym, beta-adrenolitykami, inhibitorami konwertazy angiotensyny. Z drugiej strony, niedoceniona jest rola GFR jako bardziej czułego wskaźnika funkcji nerek, co mogłoby w efekcie skutkować odpowiednim dawkowaniem leku, oszacowaniem ryzyka nefropatii kontrastowej i wdrożeniem właściwych sposobów jej zapobiegania. Obecnie, gdy wiadomo, że upośledzona funkcja nerek (GFR poniżej 60 ml/min) stanowi równoznaczny z cukrzycą czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a mechanizmy patologiczne leżące u podstawy uszkodzenia nerek i układu sercowo-naczyniowego są wspólne, coraz bardziej istotna staje się współpraca kardiologa z nefrologiem, aby właściwie leczyć pacjentów z CRS. Obrazują to słowa profesora de Zeeuw: *We should treat the kidney to protect the heart* czy profesora Ritza: *Heart and kidney: fatal twins?* (Powinniśmy leczyć nerkę, żeby chronić serce; Serce i nerka: zabójczy związek).

▶▶Leki blokujące układ RAA mogą powodować przejściowe i odwracalne pogorszenie funkcji nerek, przejawiające się wzrostem stężenia kreatyniny◀◀

STRESZCZENIE

Choroby serca i nerek wydają się w niebezpiecznym związku, potencjalnie śmiertelnym, osiągając poziom epidemii, szczególnie u osób starszych. Choroby układu sercowo-naczyniowego są głównym czynnikiem chorobowości i śmiertelności u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Z drugiej strony, przewlekła choroba nerek jest uważana za czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Ze względu na dwukierunkowość interakcji pomiędzy sercem

a nerką wprowadzono pojęcie zespołu sercowo-nerkowego i wyodrębniono w zależności od pierwotnej przyczyny i charakteru schorzenia (ostre lub przewlekłe) 5 jego podtypów. W pracy omówiono poszczególne podtypy zespołu sercowo-nerkowego, rolę nowych biomarkerów w jego rozpoznawaniu i leczenie.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 2, 81–90

Słowa kluczowe: zespół sercowo-nerkowy, przewlekła choroba nerek, ostre uszkodzenie nerek, przewlekła niewydolność serca, ostra niewydolność serca, biomarkery, NGAL

Piśmiennictwo

1. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib. Nephrol.* 2007; 156: 203–212.
2. Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1527–1539.
3. Bagshaw S.M., Cruz D.N., Aspromonte N. i wsp. dla the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Consensus Group. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 1406–1416.
4. Ronco C., McCullough P., Anker S.D. i wsp. dla the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 703–711.
5. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. i wsp. Study group on diagnosis of the working group on heart failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey Programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1. Patient characteristics and diagnosis. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 442–463.
6. Fonarow G.C. ADHERE Scientific Advisory Committee. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003; 4 (supl. 7): S21–30.
7. Adams K.F. Jr, Fonarow G.C., Emerman C.L. i wsp. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am. Heart J.* 2005; 149: 209–216.
8. Chertow G.M., Burdick E., Honour M. i wsp. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3365–3370.
9. Weber M., Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 2006; 92: 843–849.
10. Clerico A., Iervasi G., Chicca M. i wsp. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly specific immunoradiometric assay in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J. Endocrinol. Invest.* 1998; 21: 170–179.
11. De Lemos J.A., Morrow D.A., Bentley J.H. i wsp. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N. Eng. J. Med.* 2001; 345: 1014–1021.
12. Vickery S., Price C.P., John R.I. i wsp. B type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal pro BNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46: 610–620.
13. Racek J., Karlova H., Trefil L. i wsp. Brain natriuretic peptide and N-terminal proBNP in chronic hemodialysis patients. *Nephron. Clin. Pract.* 2006; 103: c162–172.
14. Scheen V., Bhalla V., Tulua Tata A. i wsp. The use of B-type natriuretic peptide to assess volume status in patients with end-stage renal disease. *Am. Heart J.* 2007; 153: 244.e1–244.e.5.
15. Somer C., Heckle S., Schwenger V. i wsp. Cardiac biomarkers are influenced by dialysis characteristics. *Clin. Nephrol.* 2007; 68 (6): 392–400.
16. Montagna M., Lippi G., Tessitore N. i wsp. Effect of haemodialysis on traditional and innovate cardiac markers. *J. Clin. Lab. Anal.* 2008; 22: 59–65.
17. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. i wsp. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: e1–e90.
18. Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E. i wsp. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: 1977–2016.
19. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. i wsp. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: e391–479.
20. Kjeldsen L., Johnsen A.H., Sengelov H., Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 10425–10432.
21. Mishra J., Ma Q., Prada A., Mitsnefes M. i wsp. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel

- early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 2534–2543.
22. Mishra J., Mori K., Ma Q. i wsp. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am. J. Nephrol.* 2004; 24: 307–315.
 23. Cowland J.B., Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997; 45: 17–23.
 24. Hemdahl A.L., Gabrielsen A., Zhu C. i wsp. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arteriosc. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 136–142.
 25. Flo T.H., Smith K.D., Sato S. i wsp. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917–921.
 26. Yang J., Mori K., Li J.Y., Barasch J. Iron, lipocalin, and kidney epithelia. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2003; 285: F9–18.
 27. Mishra J., Dent C., Tarabishi R. i wsp. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231–1238.
 28. Wagener G., Gubitosa G., Wang S. i wsp. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52: 425–433.
 29. Bennett M., Dent C.L., Ma Q. i wsp. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 665–673.
 30. Koyner J.L., Bennett M.R., Worcester E.M. i wsp. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int.* 2008; 74: 1059–1069.
 31. 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.
 32. Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E. i wsp. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am. J. Nephrol.* 2006; 26: 287–292.
 33. Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E. i wsp. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and cystatin C: are they good predictors of contrast nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine? *Int. J. Cardiol.* 2008; 127: 290–291.
 34. Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E. i wsp. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 295–296.
 35. Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E. i wsp. Could neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press. Res.* 2007; 30:408–415.
 36. Hirsch R., Dent C., Pfrim H. i wsp. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 2089–2095.
 37. Ling W., Zhaohui N., Ben H. i wsp. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron. Clin. Pract.* 2008; 108 (3): 176–181.
 38. Wheeler D.S., Devarajan P., Ma Q. i wsp. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit. Care Med.* 2008; 36: 1297–1303.
 39. Damman K., van Veldhuisen D.J., Navis G. i wsp. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2008;10: 997–1000.
 40. Poniatowski B., Malyszko J., Bachorzewska-Gajewska H. i wsp. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Kidney Blood Press. Res.* 2009; 32: 77–80.
 41. Bolignano D., Basile G., Parisi P. i wsp. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure. *Rejuvenation Res.* 2009; 12: 7–14.
 42. Mullens W., Abrahams Z., Francis G.S. i wsp. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 589–596.
 43. Mullens W., Grimm R.A., Verga T. i wsp. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 765–773.
 44. Nohria A., Hasselblad V., Stebbins A. i wsp. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1268–1274.
 45. Cuffe M.S., Califf R.M., Adams K.F. Jr i wsp. Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541–1547.
 46. Gheorghide M., Konstam M.A., Burnett J.C. Jr i wsp. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) investigators. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007; 297: 1332–1343.
 47. Konstam M.A., Gheorghide 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. European Society of Cardiology, Heart Failure Association of the ESC (HFA), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM): Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. i wsp. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10: 933–989.
 49. Task Force for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of European Society of Cardiology: Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. i wsp. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by

- the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2388–2442.
50. Roussel J.C., Sénage T., Baron O. i wsp. CardioWest (Jarvik) total artificial heart: a single-center experience with 42 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87: 124–129;
51. Barnard C.N. Human heart transplantation. *Can. Med. Assoc. J.* 1969; 100: 91–104.
52. Bart B.A., Boyle A., Bank A.J. i wsp. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 2043–2046.
53. Costanzo M.R., Guglin M.E., Saltzberg M.T. i wsp. UNLOAD trial investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 675–683.
54. Boerrigter G., Costello-Boerrigter L.C. i wsp. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J. Card. Fail.* 2008; 14: 539–546.
55. Pires L.A., Abraham W.T., Young J.B., Johnson K.M. MIRACLE and MIRACLE-ICD investigators. Clinical predictors and timing of New York Heart Association class improvement with cardiac resynchronization therapy in patients with advanced chronic heart failure: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. *Am. Heart J.* 2006; 151:837–843.