



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Hanna Bachórzewska-Gajewska¹, Jolanta Matyszko²

¹Klinika Kardiologii Inwazyjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Niewydolność serca u chorego dializowanego — problemy diagnostyczne i terapeutyczne

Chronic heart failure in dialyzed patients — diagnostic and therapeutic challenges

ABSTRACT

Chronic kidney disease and cardiovascular disease are tightly associated and there is mounting evidence of inter-organ crosstalk that may accelerate pathological processes and the progression of organ dysfunction for both systems. This process, was named cardiorenal syndrome, and is considered to be a major health problem as patients with both diseases are at much higher risk of mortality than pa-

tients with either condition in isolation. Chronic heart failure is frequently observed in patients with chronic kidney disease. In this review diagnosis, epidemiology, and therapy of chronic heart failure was presented with particular interest on dialyzed patients. Diagnostic and therapeutic challenges were stressed in this population.

Forum Nefrologiczne 2015, vol 8, no 2, 76–85

Key words: chronic kidney disease, chronic heart failure, biomarkers, therapy

DEFINICJA I DIAGNOSTYKA NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Zgodnie z definicją Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2012 roku niewydolność serca (HF, *heart failure*) to zespół, w którym u chorego występują typowe objawy podmiotowe (np. duszność, obrzęki wokół kostek i zmęczenie) oraz przedmiotowe (np. podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad polami płucnymi oraz przemieszczenie uderzenia koniuszkowego), wynikające z nieprawidłowości budowy i czynności serca [1]. Nomenklatura dotycząca HF historycznie opiera się w dużej mierze na pomiarach frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*).

Rozpoznanie HF może sprawiać trudności, gdyż liczne objawy przedmiotowe nie są charakterystyczne i mają ograniczoną wartość rozpoznawczą. Obecnie nie istnieje pojedynczy, jednoznaczny test diagnostyczny HF. Rozpoznanie ustala się głównie na podstawie wnikliwie zebranego wywiadu i dokładnie przeprowadzonego badania przedmiotowego. Upośledzenie tolerancji wysiłku jest istotnym objawem niewydolności krążenia.

Rozróżniamy niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFREF, *heart failure with reduced ejection fraction*), rozpoznawaną na podstawie typowych objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca oraz obniżonej frakcji wyrzutowej $\leq 35\%$, a także niewydolność serca z zachowaną frak-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.

Jolanta Matyszko

II Klinika Nefrologii z Oddziałem

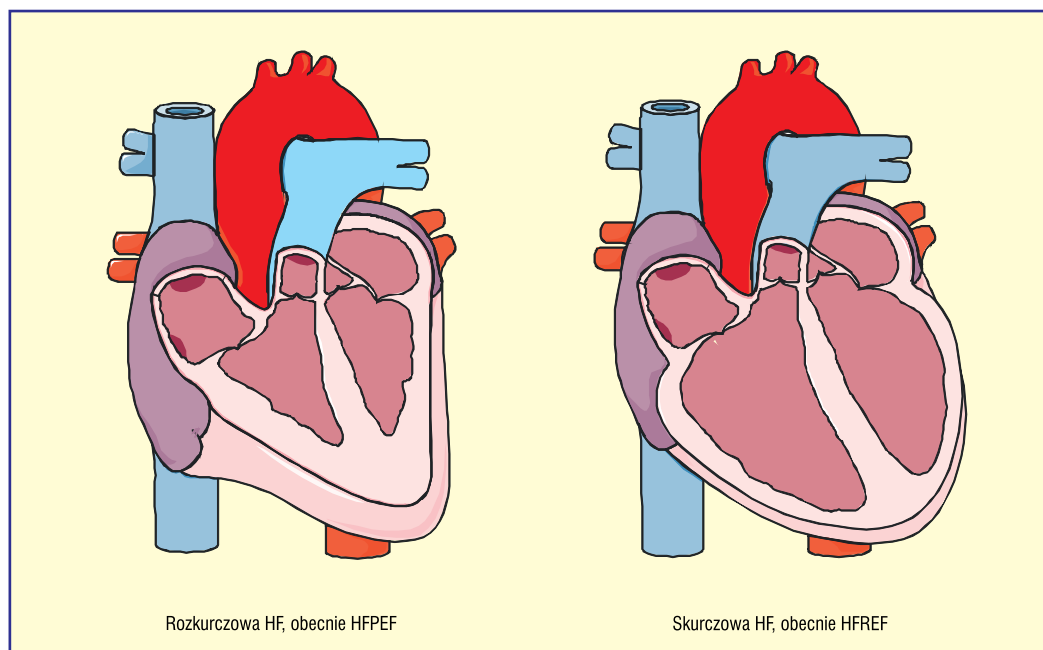
Leczenia Nadciśnienia Tętniczego

i Pododdziałem Dializoterapii UM

ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a,

15–276 Białystok

e-mail: jolmal@poczta.onet.pl



Rycina 1. Rodzaje niewydolności serca. HF (*heart failure*) — niewydolność serca; HFREF (*heart failure with reduced ejection fraction*) — niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; HFPEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) — niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową

cją wyrzutową (HFPEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) (ryc. 1), rozpoznawaną na podstawie typowych objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca, prawidłowej lub łagodnie obniżonej frakcji wyrzutowej (EF, *ejection fraction*) oraz istotnych cech organicznej choroby serca (przerost lewej komory/powiększenie prawego przedsionka) i/lub cech zaburzeń funkcji rozkurczowej [1]. Pacjenci z EF wynoszącą 35–50% stanowią „szarą strefę” i prawdopodobnie cechują się łagodnymi zaburzeniami czynności skurczowej. Aby stwierdzić HFPEF, należy wykluczyć inne schorzenia, to znaczy potencjalne pozasercowe przyczyny zgłaszanych przez pacjenta objawów podmiotowych (takich jak niedokrwistość czy przewlekła choroba płuc), co nastęrcza większych trudności niż rozpoznanie HFREF. U większości osób z HFPEF obserwuje się zaburzenia czynności rozkurczowej, co powszechnie uznaje się za prawdopodobną przyczynę HF w tej grupie chorych.

Podobne kryteria diagnostyczne HF odnoszą się do pacjentów poddawanych dializoterapii. Zgodnie z zaleceniami *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI) w grupie chorych dializowanych z rozpozną HF poza podstawową echokardiografią rekomendowana jest również echokardiografia dwuwymiarowa z użyciem doplera [2]. Z kolei u chorych,

u których stwierdza się obniżoną poniżej 40% frakcję wyrzutową, podobnie jak w populacji ogólnej zaleca się pogłębienie diagnostyki w kierunku choroby wieńcowej [2]. W tym wypadku zalecane są zarówno nieinwazyjne, jak i inwazyjne testy oceniające krążenie wieńcowe. Tomografia komputerowa (angio-TK), wykonywana coraz częściej i wypierająca badanie inwazyjne u chorych w ogólnej populacji, w grupie pacjentów dializowanych ma ograniczone zastosowanie z uwagi na obserwowane u nich znaczne zwapnienie tętnic. Z kolei rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*), przeprowadzany u osób z zaawansowaną niewydolnością nerek w celu oceny objętości i masy lewej komory serca, niesie ze sobą ryzyko wystąpienia układowego zwłóknienia. Przyczyną jest stosowany w MRI środek kontrastowy — gadolinum [3]. Rezonans magnetyczny nie należy więc do rekomendowanych badań diagnostycznych w HF u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN).

Zespół sercowo-nerkowy (CRS, *cardio-renal syndrome*) może być definiowany jako choroba serca lub nerek, w której ostra lub przewlekła choroba któregoś organu (serca lub nerek) spowodowana jest ostrą lub przewlekłą dysfunkcją (uszkodzeniem) drugiego [4]. W zależności od pierwotnej przyczyny i charakteru schorzenia (ostre lub przewlekłe) wyróżniamy 5 podtypów zespołu sercowo-ner-

kowego: typ 1 — ostry zespół sercowo-nerkowy; typ 2 — przewlekły zespół sercowo-nerkowy; typ 3 — ostry nerkowo-sercowy zespół; typ 4 — przewlekły nerkowo-sercowy zespół; typ 5 — wtórny zespół sercowo-nerkowy. Typ 1 odzwierciedla ostre pogorszenie funkcji serca (np. ostry kardiogeny wstrząs lub dekomensacja zastoinowej niewydolności serca) prowadzące do ostrego uszkodzenia nerek. Typ 2 obejmuje przewlekłe nieprawidłowości funkcji serca (przewlekła zastoinowa niewydolność) powodujące progresję przewlekłej choroby nerek. Typ 3 dotyczy 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. Duża część pacjentów przyjętych do szpitala ma zróżnicowany stopień dysfunkcji serca i nerek. Pierwotne zaburzenia jednego z tych dwóch organów często skutkują wtórną dysfunkcją lub uszkodzeniem drugiego. Takie interakcje reprezentują patofizjologiczne podstawy jednostki klinicznej zwanej zespołem sercowo-nerkowym, chociaż przeważnie jest ona definiowana jako wpływ HF na zapoczątkowanie i/lub progresję przewlekłej choroby nerek. Terminu CRS używa się również do opisu negatywnych skutków upośledzonej funkcji nerek na układ krążenia.

W wytycznych ESC dotyczących rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca pojęcie zespołu nerkowego i dysfunkcji nerek pojawiło się po raz pierwszy w 2012 roku; zwrócono wówczas uwagę na interakcję między tymi narządami [1]. W zaleceniach tych znalazł się zapis: „Filtracja kłębuszkowa jest zmniejszona u większości pacjentów z HF, zwłaszcza w zaawansowanej niewydolności, a czynność nerek jest silnym niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym rokowania w HF” [1]. Podkreślono także rolę leków stosowanych w leczeniu HF i ich wpływ na przesączanie kłębuszkowe: „Inhibitory układu RAA (inhibitory ACE, inhibitory reniny, antagoniści receptora angiotensynowego i antagoniści aldosteronu) często powodują zmniejszenie GFR, ale ten efekt jest zwykle mały i nie powinien prowadzić do przerwania leczenia, chyba że doszło jednak

do znacznego spadku GFR” [1]. Zwrócono też uwagę na inne przyczyny dysfunkcji nerek w tej populacji pacjentów: „Niedobór sodu i wody (z powodu nadmiernej diurezy bądź utraty płynów w następstwie wymiotów lub biegunki) oraz spadek ciśnienia tętniczego są dobrze znanymi przyczynami dysfunkcji nerek, natomiast mniej znany jest fakt, że przeciążenie płynami, prawokomorowa HF oraz zastój żylny w nerkach również mogą być powodami dysfunkcji nerek. Do innych przyczyn dysfunkcji nerek należą: upośledzenie odpływu moczu przez powiększony gruczoł krokowy oraz stosowanie nefrotoksycznych leków, takich jak NSAID i niektóre antybiotyki (np. trimetoprym i gentamycyna)” [1]. Tyle wynika z wytycznych, a lekarze muszą mierzyć się zarówno z trudnościami diagnostycznymi, jak i terapeutycznymi u pacjentów z HF i PChN, w tym u chorych leczonych nerkozastępczo.

EPIDEMIOLOGIA

Niewydolność serca jest chorobą wieku podeszłego. W USA cierpi na nią ponad 5 mln pacjentów, spośród których umiera rocznie przeszło 300 000. Tylko 6–10% stanowią osoby poniżej 65. roku życia [5]. W Europie HF dotyczy około 2% populacji dorosłych w krajach rozwiniętych: większość pacjentów ma więcej niż 70 lat, u około połowy frakcja wyrzutowa wynosi 50%, a w ciągu 4 lat umiera ponad połowa chorych [6]. Z danych amerykańskich wynika, że 1 na 6 dializowanych pacjentów w ciągu 2-letniego okresu dializowania jest przyjmowany do szpitala z powodu przewodnienia (w ponad 80% przypadków rozpoznaje się HF), a każda hospitalizacja wiąże się z wysokim kosztem (> 6000 dol.); zaobserwowano też, że zastoinowa niewydolność serca częściej występuje u dializowanych kobiet niż mężczyzn [7].

Choroby układu sercowo-naczyniowego należą do wiodących czynników ryzyka chorobowości i śmiertelności pacjentów z PChN [8, 9]. Szacuje się, iż stanowią przyczynę ponad 40% zgonów w tej grupie chorych [10]. Spośród różnych postaci zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym pacjentów nefrologicznych HF jest jedną z najczęściej obserwowanych. Niewydolność serca z dysfunkcją skurczową lewej komory u chorych z PChN może rozwinąć się na podłożu choroby niedokrwiennej serca, przerostu serca, wad serca. Przyczyną może być też dysfunkcja rozkurczowa z prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory. Te dwa typy

►► Spośród różnych postaci zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym pacjentów nefrologicznych HF jest jedną z najczęściej obserwowanych ◀◀

niewydolności często współistnieją [10]. Obserwacje kliniczne wśród pacjentów poddawanych dializoterapii wykazały, że HF występuje znacznie częściej niż epizody ostrych zespołów wieńcowych (29 epizodów/1000 pacjentolat) [11, 12].

Niewydolność serca jest silnym czynnikiem prognostycznym klinicznych efektów dializoterapii. Obecność HF w momencie rozpoczęcia leczenia dializami istotnie zwiększa nie tylko ryzyko wczesnego zgonu (w ciągu 90 dni), lecz także długoterminową śmiertelność [13]. Według danych z *United States Renal Data System* (USRDS) śmiertelność w tej grupie pacjentów wynosiła 83% w ciągu 3 lat [14]. Podobnie wśród chorych z PChN, którzy nie wymagają jeszcze leczenia nerkozastępczego, ryzyko nasilenia się HF oraz związana z tym większa częstość hospitalizacji i śmiertelność rosną wraz ze spadkiem szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) [15]. Było to wyraźnie zauważalne przy eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m², zwłaszcza u pacjentów po 65. roku życia. Campbell i wsp. [15] przeprowadzili ponowną analizę danych z badania *Digoxin Investigation Group* (DIG) [16], w którym brało udział 7788 ambulatoryjnych pacjentów z HF (6800 z frakcją wyrzutową ≤ 45%), objętych opieką przez 302 ośrodki w USA i Kanadzie w latach 1991–1993, leczonych digoksyną. Celem tej analizy było wyodrębnienie z powyższej grupy chorych tych z PChN w co najmniej III stadium [tj. eGFR < 60 ml/min/1,73 m² wg wzoru *Modification of Diet In Renal Disease* (MDRD)] oraz ocena wpływu obniżonej filtracji kłębuszkowej na przebieg HF, w tym na hospitalizacje i śmiertelność. Wykazano w niej, podobnie jak w obserwacji przeprowadzonej przez Ahmeda i wsp. [17], że współistnienie PChN i HF wiąże się z istotnie gorszym rokowaniem. Autorzy w podsumowaniu stwierdzili, iż występowanie upośledzonej funkcji nerek w grupie chorych z HF powinno zostać wykorzystane do stratyfikacji ryzyka, zwłaszcza u chorych ambulatoryjnych.

Obecnie nie istnieje pojedynczy, jednoznaczny test diagnostyczny HF. Co decyduje o tym, że stale przybywa przypadków HF i osób dializowanych? Po pierwsze coraz lepiej leczone są takie choroby, jak cukrzyca, nadciśnienie i inne, po drugie — dostęp do nowych metod terapii jest szeroki. Wszystko ma jednak swoją cenę, na przykład kardiologia inwazyjna istotnie zmniejszyła śmiertelność w zawale, ale problemem pozostaje uszkodzony mięsień

sercowy. Dodatkowo żyjemy coraz dłużej, jesteśmy coraz starsi i dlatego liczba osób z HF i niewydolnością nerek będzie cały czas rosła. Kardiolodzy mówią, że jakość życia pacjentów z niewydolnością serca jest gorsza niż jakość życia pacjentów dializowanych.

Niewydolność serca i przewlekła choroba nerek to choroby współistniejące. Głównymi przyczynami HF są: choroba wieńcowa (ponad 50%), nadciśnienie tętnicze (ponad 70–80%), cukrzyca (30–40%), wady serca (10–15%), kardiomiopatie. U pacjentów z PChN dochodzą jeszcze inne czynniki uszkadzające układ sercowo-naczyniowy, jak: niedokrwistość, przetoka dializacyjna o wysokim przepływie, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, wczesna aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone system*) i układu współczulnego oraz inne toksyny mocznicowe. Przekłada się na to trudności z właściwym określeniem klasy NYHA [skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (NYHA, *New York Heart Association*)]. Nie jest to miara „ostrości” czy „ciężkości” HF, a jedynie „linijka” do pomiaru stopnia nietolerancji wysiłku. U pacjentów dializowanych powinno się oceniać obecność dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej tak jak w ogólnej populacji, czyli za pomocą badania echokardiograficznego serca. Echokardiografię należy wykonać u wszystkich pacjentów rozpoczynających dializy, najlepiej 1–3 miesiące po rozpoczęciu i osiągnięciu „suchej masy”, a potem w 3-letnich odstępach. Podobnie jak w ogólnej populacji stwierdzenie EF < 40% wymaga diagnostyki w kierunku choroby niedokrwiennej serca. Jeśli nawet test wysiłkowy jest ujemny, a ryzyko wysokie, to zaleca się koronarografię [2].

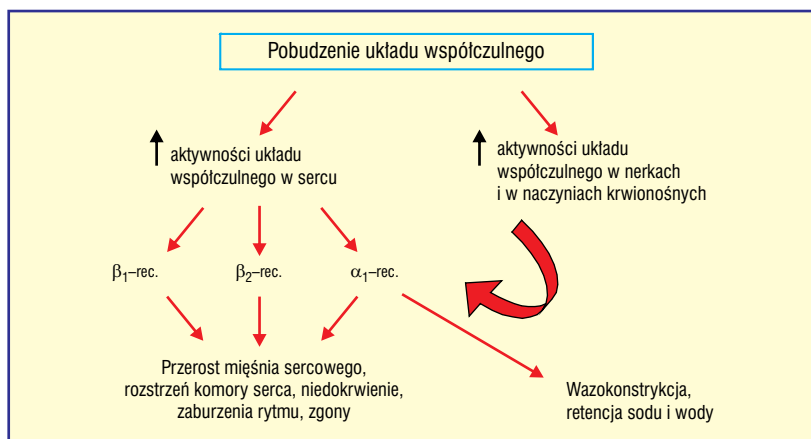
CZYNNIKI RYZYKA

Przewlekła choroba nerek oraz niewydolność serca charakteryzują się wieloma wspólnymi czynnikami ryzyka oraz podobną patogenezą. Do obu tych zaburzeń prowadzą powszechnie występujące stany, jak: nadciśnienie, cukrzyca, dyslipidemia, zespół metaboliczny czy przewlekły stan zapalny [18]. Niewydolność lewej komory, zarówno z nieprawidłową (skurczową), jak i prawidłową (rozkurczową) frakcją wyrzutową, skutkuje aktywacją układów neurohormonalnych, takich jak współczulny układ nerwowy oraz układ RAA, co z kolei wpływa na hemodynamikę nerek [18]. Mechanizm ten przedstawiono na rycinie 2.

▶▶Jakość życia pacjentów z HF jest gorsza niż jakość życia pacjentów dializowanych◀◀

▶▶Obecnie nie istnieje pojedynczy, jednoznaczny test diagnostyczny HF i pomimo wielu lat badań nadal nie wyodrębniono dobrego biomarkera HF u pacjentów z PChN◀◀

▶▶Przewlekła choroba nerek oraz niewydolność serca charakteryzują się wieloma wspólnymi czynnikami ryzyka oraz podobną patogenezą◀◀



Rycina 2. Patofizjologia niewydolności serca

Przewlekła choroba nerek wiąże się z retencją fosforanów, niedoborem witaminy D i rozwojem wtórnej nadczynności przytarczyc, co dodatkowo przyczynia się do kalcyfikacji i tak już zmienionych miażdżycowo naczyń [19]. Wśród pacjentów z PChN wikłającą HF wyraźnie zaznacza się retencja sodu i wody, zwłaszcza że PChN, szczególnie w bardziej zaawansowanych stadiach, wiąże się z opornością na działanie diuretyków oraz nietolerancją inhibitorów układu RAA [18].

Grupę, w której wystąpienie HF znacznie pogarsza rokowanie i wiąże się z wysoką śmiertelnością, stanowią chorzy dializowani. Dlatego tak istotne jest wyodrębnienie w tej populacji specyficznych czynników ryzyka prowadzących do rozwoju HF. Ułatwia to dalsze postępowanie, zarówno diagnostyczne, jak i lecznicze.

Harnett i wsp. [18] wykazali, że występowanie choroby sercowo-naczyniowej, w tym dysfunkcji lewej komory i choroby niedokrwiennej serca, już w okresie przeddializacyjnym, starszy wiek oraz obecność potencjalnie odwracalnych zaburzeń związanych z PChN (niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze, hipoalbuminemia) stanowiły istotne przyczyny rozwoju HF u pacjentów hemodializowanych. Dzięki danym pochodzącym z amerykańskiego rejestru chorobowości i śmiertelności chorych dializowanych *USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study*, zebranych wśród chorych leczonych hemodializami i dializami otrzewnowymi, do powszechnie znanych sercowo-naczyniowych czynników ryzyka HF, takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, miażdżycy i jej powikłania oraz zaburzenia struktury serca, dodano płeć żeńską [12]. Wyszczególniono również specyficzne czynniki ryzyka rozwoju HF w populacji chorych dializowanych, mianowicie: hipoalbuminemię, hipocholesterolemię,

hiperkalcemię oraz hiperfosfatemię. Świadczy to o związku występowania stanu niedożywienia (hypoalbuminemia i hipocholesterolemia) oraz nieprawidłowej kontroli gospodarki wapniowo-fosforanowej z zachorowaniem na HF w tej grupie pacjentów.

Podkreślono także wagę palenia tytoniu w patogenezie HF w schyłkowej niewydolności nerek [12]. Przerost serca i dysfunkcja skurczowa lewej komory, powszechnie występujące u chorych dializowanych, sprzyjają rozwojowi HF [19]. Szacuje się, że przerost lewej komory mięśnia sercowego dotyczy około 75% chorych rozpoczynających dializy [19]. Z kolei takie wskaźniki, jak wysoki indeks masy lewej komory i zwiększona objętość lewej komory, są prognostyczne dla nagłej śmierci chorych dializowanych [21]. Podobnie obecność niewydolności skurczowej serca zwiększa ryzyko nagłego zgonu u tych pacjentów [22]. Problem niewydolności rozkurczowej serca, czyli HFPEF, jest tematem jedynie nielicznych prac oceniających czynniki ryzyka HF w omawianej populacji z PChN [23]. Niewątpliwie ma to związek z niejasnymi do niedawna kryteriami rozpoznawania tego typu dysfunkcji serca. Obecnie wiadomo, że niewydolność rozkurczowa lewej komory często dotyczy pacjentów dializowanych, a wynika z przerostu lewej komory, jej upośledzonej relaksacji czy włóknienia. U pacjentów z tego typu dysfunkcją serca, co ma istotne znaczenie kliniczne, szybciej rozwija się obrzęk płuc, dlatego tak ważne jest wczesne jej wykrycie. Szczególne znaczenie diagnostyczne ma w tym wypadku echokardiografia z wykorzystaniem kolorowego doplera [22].

Podsumowując, odrębności w patogenezie HF u chorych dializowanych są związane z szerokim spektrum nieprawidłowości struktur serca, tętnic, mikrokrążenia, a objawiają się:

- znacznym przerostem mięśnia serca (głównie lewej komory);
- zmniejszoną podatnością rozkurczową;
- stopniowym włóknieniem mięśnia serca;
- skłonnością do arytmii;
- dużymi zwapnieniami na zastawkach, pierścieniu mitralnym i innych strukturach serca;
- kalcyfikacją dużych naczyń;
- zwiększoną sztywnością i obniżoną podatnością;
- zmianami włóknistymi warstwy środkowej naczyń;
- upośledzoną regulacją autonomiczną;
- zaburzeniami w obrębie mikrokrążenia (upośledzoną zdolnością rozszerzania naczyń i proliferacji).

BIOMARKERY NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Do oceny stopnia ciężkości i rokowania wykorzystuje się pomiar stężenia peptydów natriuretycznych [24]. Mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP, *brain natriuretic peptide*), uwalniany przez kardiomiocyty w wyniku stymulacji mechanoreceptorów przeciążeniem serca, zarówno objętościowym, jak i ciśnieniowym [24], charakteryzuje się krótkim czasem półtrwania: około 20–25 minut. Z kolei N-końcowy fragment prohormonu BNP (NT-proBNP), który powstaje równoległe z BNP ze wspólnego prekursora w ekwimolarnych ilościach, ma ponad 5-krotnie dłuższy okres półtrwania w osoczu: około 120 minut, mniejsze wahania dobowe i jest mniej podatny na wpływ takich czynników, jak objętość płynów ustrojowych czy wysiłek fizyczny. NT-proBNP, w przeciwieństwie do BNP, jest peptydem nieaktywnym. W dodatku jego stężenie w większym stopniu zależy od funkcji nerek niż BNP. Fizjologicznie BNP powoduje nasilenie diurezy i natriurezy poprzez zwiększanie filtracji kłębuszkowej, przeciwdziała efektom aktywacji układu RAA, hamuje aktywność współczulnego układu nerwowego, reguluje objętość łożyska naczyniowego oraz ciśnienie tętnicze. NT-proBNP wydalany jest przede wszystkim przez nerki.

W populacji ogólnej BNP jest sprawdzonym wskaźnikiem zarówno w diagnostyce, jak i monitorowaniu leczenia HF [24, 25]. Stosuje się go także w diagnostyce różnicowej duszności z przyczyn pozasercowych z dusznością na tle skurczowej i rozkurczowej HF [26]. W populacji ogólnej występuje istotna korelacja między zaawansowaniem HF ocenianym klinicznie według klasyfikacji NYHA a stężeniem peptydów natriuretycznych. Natomiast w grupie pacjentów z niewydolnością nerek stężenia peptydów natriuretycznych w przypadkach z podobnym stopniem upośledzenia funkcji lewej komory są istotnie wyższe i korelują dodatnio ze spadkiem eGFR. Na każdy spadek eGFR o 10 ml/min/1,73 m² przypada 38% wzrost stężenia NT-proBNP [27]. Dodatkowo stężenie peptydów natriuretycznych wzrasta wraz z przewodnieniem chorych [28]. U pacjentów leczonych powtarzanymi hemodializami zarówno błony *low-flux*, jak i *high-flux* powodują istotny spadek BNP i NT-proBNP, bardziej wyrażony przy błonach *high-flux* [29, 30]

Ze względu na brak punktów odcięcia dla BNP i NT-proBNP w grupie pacjentów z HF i PChN interpretacja stężenia BNP i NT-proBNP może sprawiać trudności diagno-

styczne [24]. Uważa się, że stężenie BNP jest bardziej specyficznym biomarkerem niewydolności nerek u chorych z PChN niż NT-proBNP [25]. Dodatkowo rozróżnia się tzw. mokre i suche BNP, zatem możliwe jest występowanie HF z prawidłowymi stężeniami BNP. Istnieje liniowa korelacja pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) a stężeniami peptydów natriuretycznych, dlatego wartości odcięcia dla osób z BMI ponad 35 kg/m² powinny być podwojone. Do tej pory nie wyodrębniono dobrego biomarkera HF u pacjentów z PChN. Jednak w niektórych sytuacjach klinicyści borykają się z trudnościami diagnostycznymi, a co za tym idzie — terapeutycznymi, i wówczas ocena stężenia peptydów natriuretycznych może być bardzo pomocna. Pacjent z kliniczną normowolemia może mieć zastój nad polami płucnymi, jeśli tej normowolemii towarzyszy podwyższone stężenie BNP. Należy wówczas pogłębić diagnostykę w kierunku przyczyny zastojów. Jeśli uda się obniżyć stężenie BNP w wyniku leczenia, bez pogorszenia funkcji nerek czy hipotonii, to dopiero wtedy można mówić o uzyskaniu rzeczywistej normowolemii, natomiast normowolemia w powiązaniu z osiągnięciem tzw. suchej masy ciała oznacza brak zastojów nad polami płucnymi.

W ocenie suchej masy ciała u pacjentów z HF z towarzyszącą PChN pomocne mogą być aparaty do analizy składu ciała (wody), tzw. bioimpedancji elektrycznej (BIA), w myśl zasady: im większa impedancja, tym mniej płynu zewnątrzkomórkowego, i odwrotnie — im mniejsza impedancja, tym więcej płynu zewnątrzkomórkowego [31]. Ocena stężeń sercowych troponin — troponiny T i troponiny I — stanowi złoty standard diagnostyczny ostrego zespołu wieńcowego w populacji ogólnej [24]. Natomiast w grupie chorych z PChN często obserwowane jest podwyższone stężenie troponin, szczególnie troponiny T, pomimo braku klinicznych cech ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego [10]. Początkowo odnoszono się z rezerwą do oznaczania tych troponin u chorych z niewydolnością nerek. Obecnie ocena stężenia troponiny T może być przydatna do wyodrębnienia grupy pacjentów z PChN, asymptomatycznych, o wysokim ryzyku nagłej śmierci sercowej. W tej populacji stężenie sercowej troponiny T silnie korelowało nie tylko z potwierdzoną koronograficznie chorobą naczyń wieńcowych, lecz także z przerostem serca i dysfunkcją skurczową lewej komory [32, 33]. Wang i wsp. [34] wykazali, że ocena stężenia troponiny T u chorych dializowanych otrzewnowo jest równie przydatna

w diagnostyce skurczowej HF serca jak ocena NT-proBNP, zwłaszcza w połączeniu z badaniem echokardiograficznym.

LECZENIE

▶▶ Główny problem w postępowaniu z pacjentami z HF polega na tym, że ogólne podejście i zalecenia opracowane są dla populacji ogólnej i u chorych dializowanych czy z zaawansowaną PChN nie zawsze da się je zastosować ◀◀

Główny problem w postępowaniu z pacjentami z HF polega na tym, że ogólne podejście i zalecenia opracowane są dla populacji ogólnej i u chorych dializowanych czy z zaawansowaną PChN nie zawsze da się je zastosować. Poza tym mogą nie być bezpieczne dla tej grupy osób. Standardowa terapia HF u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową jest w głównej mierze oparta na wynikach badań klinicznych, w których udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo określonego postępowania. Dowody w populacji chorych dializowanych są jednak nieliczne, ponieważ zwykle wyklucza się ich z badań klinicznych. Dlatego właśnie do tej pory nie opracowano algorytmów postępowania w HF u pacjentów z PChN, w tym chorych dializowanych. Istnieje mało danych dotyczących leczenia osób z HF i zachowaną funkcją wyrzutową, nawet tych z prawidłową funkcją nerek, tym bardziej odczuwalny jest brak danych w zaawansowanej PChN.

Leczenie nefarmakologiczne chorych z HF i niewydolnością nerek obejmuje działania podobne jak w populacji ogólnej. Polegają one na usunięciu przyczyny HF (jeśli to możliwe), zmianie stylu życia, zaprzestaniu palenia, zindywidualizowanym wysiłku fizycznym oraz odpowiedniej diecie (z uwzględnieniem zachowań dietetycznych zalecanych przy obniżeniu przesączania kłębuszkowego). W leczeniu farmakologicznym grupy leków takie, jak: inhibitory enzymu konwertującego, sartany, beta-adrenolityki — metoprolol o przedłużonym działaniu (CR), bisoprolol, karwedilol, nebiwolol (tylko niewydolność serca, bez choroby niedokrwiennej serca) — i antagoniści receptora mineralokortykoidowego (spironolakton, eplerenon), mają udowodnione działanie zmniejszające śmiertelność i chorobowość w tej grupie chorych. Natomiast u dializowanych przeprowadzono tylko jedno badanie prospektywne z karwedilem w HF. Po 24 miesiącach stwierdzono zmniejszenie śmiertelności w porównaniu z placebo (51,7% vs. 73,2%; $p < 0,001$), poprawę EF, mniej zawałów, udarów i hospitalizacji [35]. Istnieje jednak duże ryzyko bradykardii i hipotensji podczas terapii beta-adrenolitykiem. W metaanalizie sześciu badań z beta-adrenolitykami w HF w różnych stadiach PChN wykazano ograniczenie ryzyka śmiertelności całkowitej o 28%

[36]. Z kolei digoksyna i diuretyki poprawiają stan kliniczny oraz zmniejszają nasilenie objawów, jednak nie przedłużają życia. Co więcej, wykazano, iż większość lekarzy unika u pacjentów z zaawansowaną PChN i leczonych hemodializami, gdyż w badaniach retrospektywnych u pacjentów hemodializowanych stwierdzono 28% wzrost śmiertelności [37].

Należy także pamiętać, że leki blokujące układ RAA mogą powodować przejściowe i odwracalne pogorszenie funkcji nerek, objawiające się wzrostem stężenia kreatyniny. Zawsze w takim przypadku należy wykluczyć inne przyczyny zmniejszenia przesączania kłębuszkowego, takie jak: zwężenie tętnicy/tętnic nerkowych, nadmierna dawka diuretyków czy jednoczesne stosowanie leków nefrotoksycznych. Dlatego tak duże znaczenie ma ocena funkcji nerek przed leczeniem i dostosowanie dawki leku do klirensu kreatyniny; jest to istotne na przykład w przypadku digoksyny czy warfaryny (wzrasta ryzyko powikłań krwotocznych). Poza chorymi dializowanymi leki blokujące układ RAA u osób z PChN leczoną zachowawczo i HF przynoszą korzyści w tej populacji pacjentów [38–40]. Matsumoto i wsp. [41] wykazali w swoim badaniu, że niewielkie dawki spironolaktonu podawane przez dłuższy okres nie tylko są bezpieczne dla pacjentów poddawanych dializom, lecz także mogą ograniczyć liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów niezależnie od przyczyny. Aby jednak potwierdzić te wyniki, konieczne jest przeprowadzenie większego, zaślepionego badania prospektywnego. Należy zachować ostrożność w stosowaniu leków blokujących układ RAA u chorych dializowanych ze względu na ryzyko hiperkalemii; dotyczy to w szczególności antagonistów receptora dla aldosteronu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) czy blokerów receptora dla angiotensyny II.

Ponieważ antagoniści receptora dla aldosteronu mogą powodować zmniejszenie wydalania potasu w okrężnicy i translokację potasu do tkanek, ryzyko hiperkalemii istnieje także u chorych bez resztkowej funkcji nerek. Do tej pory nie znamy odpowiedzi na pytanie, czy hiperkalemia przy stosowaniu leków blokujących układ RAA może być kontrolowana za pomocą małych dawek leków oraz dopasowania stężenia potasu w dializacie [42]. BAY 94-8862, nowy antagonista receptora aldosteronu, podawany pacjentom z HF i PChN w dawce 5–10 mg dziennie, okazał się co najmniej tak samo skuteczny jak spironolakton (25–50 mg) w obniżaniu BNP i albuminurii, rzadziej też występowała hiperkalemia (5,3% vs. 12,7%; $p = 0,048$) [43].

Pacjenci z HF i PChN najczęściej borykają się z problemem przewodnienia z uwagi na retencję sodu i wody, dlatego wymagają bardziej intensywnego leczenia moczopędnego [1]. Utrzymanie prawidłowego nawodnienia jest podstawą skutecznego leczenia. Odbywa się to zwykle przy użyciu diuretyków pętlowych, gdyż tiazydy, szczególnie przy podwyższonym stężeniu kreatyniny, są mało skuteczne, a w przypadku eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² nie zaleca się ich jako jedynych diuretyków ze względu na brak skuteczności. W późniejszych stadiach zaawansowania choroby nerek mogą być łączone z diuretykami pętlowymi w celu efektu addycyjnego. Niekiedy pomocne jest okresowe podawanie dożylnych leków moczopędnych w dyskutowanej grupie chorych lub kombinacja z amiloridem, metolazonem czy antagonistami receptora mineralokortykoidowego.

W przypadkach przewodnienia opornego na diuretyki można rozważyć leczenie nerkozastępcze. Izolowaną ultrafiltrację żyłno-żylną czasami wykorzystuje się do usuwania nadmiaru płynów u pacjentów z HF, chociaż takie leczenie jest zarezerwowane zwykle dla chorych nieodpowiadających na diuretyki [1]. Wykazano jednak, iż u pacjentów z HF zastosowanie ultrafiltracji nie wpływało na przeżycie ani na funkcję nerek, powodowało jedynie mniej hospitalizacji [44]. U chorych dializowanych diuretyki odgrywają niewielką rolę, natomiast problemem podczas dializy u pacjenta wymagającego ultrafiltracji jest hipotonia. W tej grupie osób należy rozważyć przede wszystkim unikanie przewodnienia (unikanie nadmiaru soli i wody w diecie), nieprzyjmowanie leków hipotensyjnych w dniu dializy lub tylko przed HD, zastosowanie płynu z obniżoną temperaturą (35°), wydłużenie czasu dializ, codzienne dializy czy hemodiafiltrację.

Problemy farmakoterapii w populacji chorych z HF i PChN obejmują: zaburzenia elektrolitowe (głównie hiperkaliemię, bradykardię), niedokrwistość związaną z chorobą i stosowaniem ACEI, okresy hipotonii połączone z dializą i farmakoterapią, dawkowanie leków nie zawsze zgodne z wytycznymi, indywidualny dobór dawki (nie wszystkie dawki można zastosować), gorsze udokumentowanie i skuteczność leków wykorzystywanych w HF w porównaniu z populacją ogólną.

W populacji chorych z HF, w tym z towarzyszącą PChN, liczne terapie nie przyniosły spodziewanych efektów. Czynnikiem martwicy nowotworu alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*) wywołuje proliferację mięśni gładkich

tętnic z wtórnym niedokrwieniem mięśnia sercowego, nasila procesy zapalne i przyspiesza apoptozę, działa prokoagulacyjnie i antyfibrynolitycznie, a także poprzez indukcję lokalnej proteiny stymuluje proces remodelingu mięśnia sercowego. Wykazano, iż duże stężenie TNF- α oraz jego receptorów błonowych w surowicy jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w przebiegu HF. Zastosowanie antagonistów TNF- α (etanercept, inflixymab) w leczeniu HF nie przyniosło korzystnych efektów, pomimo że istniały przesłanki patofizjologiczne, takie jak aktywacja procesów zapalnych i stymulacja wydzielania czynników zapalnych i cytokin. Również inne terapie, z użyciem antagonistów endoteliny (bosentan), wazopresyny czy inhibitorów endopeptydazy (omapatrilat, tolwaptan), nie dały spodziewanych rezultatów.

Aliskiren, inhibitor reniny, też nie spełnił pokładanych w nim nadziei. U pacjentów z HF dodany do inhibitorów konwertazy angiotensyny/blokerów receptora angiotensyny (ACEI/ARB) zmniejszał stężenie BNP i aldosteronu, co wykazano w badaniu ALOFT. Jednak u pacjentów z nefropatią cukrzycową stwierdzono brak korzyści z leczenia i występowanie niekorzystnych działań, jak: uszkodzenie funkcji nerek, hiperkalemia, hipotensja, wzrost udarów mózgu. Aliskiren nie powinien być stosowany u pacjentów z nadciśnieniem i PChN (eGFR < 60 ml/min), jak wykazano w badaniu ALTITUDE [42].

Algorytm postępowania terapeutycznego w HF zawarty jest w zaleceniach ESC z 2012 roku [1]. U pacjentów z objawową HF (klasa NYHA III–IV), z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory i poszerzonym zespołem QRS zaleca się rozważenie terapii resynchronizującej (tab. 1). Terapia resynchronizująca (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) stosowana w badaniu *Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation* (MIRACLE) u pacjentów z HF (NYHA III–IV) oraz PChN w stadium III spowodowała spadek stężenia kreatyniny oraz rzadziej występujące pogorszenie funkcji nerek [45]. U chorych dializowanych z HF wdrożenie terapii resynchronizującej wiązało się z istotną poprawą funkcji wyrzutowej, bez poważnych powikłań w okresie okołozabiegowym i *follow up*, z istotnym zmniejszeniem śmiertelności po 3 latach i częstości wszystkich hospitalizacji.

Kardiowerter-defibrylator jest wskazywany w prewencji wtórnej lub pierwotnej nagłej śmierci u chorych z LVEF < 35. U pacjentów

▶▶ Pacjenci z HF i PChN najczęściej borykają się z problemem przewodnienia z uwagi na retencję sodu i wody, dlatego wymagają bardziej intensywnego leczenia moczopędnego ◀◀

▶▶ HF występująca u pacjentów z niewydolnością nerek stanowi podwójny problem diagnostyczny i terapeutyczny, dlatego tak istotna jest w takich przypadkach współpraca kardiologa z nefrologiem ◀◀

Tabela 1. Wskazania do terapii resynchronizującej

Czynniki przemawiające za CRT-P	Czynniki przemawiające za CRT-D
Zaawansowana niewydolność serca	Długość życia > 1 roku
Zaawansowana niewydolność nerek lub dializy	Stabilna niewydolność serca, II klasa wg NYHA
Inne poważne choroby współistniejące	Choroba niedokrwienności serca (niski lub pośredni wskaźnik ryzyka w skali MADIT)
Słabość	Brak chorób współistniejących
Wyniszczenie	

CRT-P (*cardiac resynchronization therapy with pacemaker function*) — terapia resynchronizująca z funkcją rozrusznika; CRT-D (*cardiac resynchronization therapy with defibrillator function*) — terapia resynchronizująca z funkcją defibrylatora; MADIT — *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*; NYHA (*New York Heart Association*) — Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

z dostępem naczyniowym w postaci ceownika ewentualne korzyści związane z implantacją kardiowertera-defibrylatora muszą być oszacowane w kategorii ryzyka posocznicy odcewnikowej, potencjalnej utraty dostępu naczyniowego. Elektroterapia u chorego dializowanego powinna być zalecana po przeanalizowaniu korzyści i powikłań (tab. 1).

W wybranych przypadkach, niereagujących na leczenie, mechaniczne wspomaganie

lub przeszczep serca mogą się okazać właściwymi opcjami terapeutycznymi. Zastosowanie „sztucznego serca” może być pomostem do wykonania transplantacji serca [1].

Podsumowując, HF występująca u pacjentów z niewydolnością nerek stanowi podwójny problem diagnostyczny i terapeutyczny, dlatego tak istotna jest w takich przypadkach współpraca kardiologa z nefrologiem.

STRESZCZENIE

Choroby sercowo-naczyniowe oraz przewlekła choroba nerek są ze sobą ściśle powiązane. Istnieje coraz więcej danych świadczących o tym, że interakcje tych dwóch narządów mogą przyspieszać patologiczne procesy w każdym z nich. Zespół sercowo-nerkowy jest uważany za jeden z wiodących problemów zdrowotnych i czynnik zwiększonej śmiertelności. Przewlekła niewydolność serca występuje u znacznej części chorych z przewlekłą

chorobą nerek, jednak właśnie w tej grupie pacjentów sprawia istotne trudności diagnostyczne i terapeutyczne. W pracy przedstawiono diagnostykę, epidemiologię oraz leczenie niewydolności serca u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, ze szczególnym uwzględnieniem chorych dializowanych. Zwrócono uwagę na problemy natury diagnostycznej i terapeutycznej w tej grupie pacjentów.

Forum Nefrologiczne 2015, tom 8, nr 2, 76–85

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, przewlekła niewydolność serca, biomarkery, leczenie

Piśmiennictwo

- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. i wsp. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1787–1847.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45 (4) (supl. 3): S1–S153.
- Bello D., Shah D.J., Farah G.M. i wsp. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy. *Circulation* 2003; 108: 1945–1953.
- House A.A., Anand I., Bellomo R. i wsp. Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association — European Renal Association* 2010; 25: 1416–1420.
- Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. i wsp. Heart Disease and Stroke Statistics — 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: e2–220.
- Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137–1146.
- Arneson T.J., Liu J., Qiu Y. i wsp. Hospital treatment for fluid overload in the Medicare hemodialysis population. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1054–1063.
- Go A.S., Chertow G.M., Fan D. i wsp. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296–1305.
- Shlipak M.G., Fried L.F., Cushman M. i wsp. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293: 1737–1745.

10. Wang A.Y., Sanderson J.E. Current Perspectives on Diagnosis of Heart Failure in Long-term Dialysis Patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 57: 308–317.
11. Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G. i wsp. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004; 65: 2380–2389.
12. Stack A.G., Bloembergen W.E. A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38: 992–1000.
13. Soucie J.M., McClellan W.M. Early death in dialysis patients: risk factors and impact on incidence and mortality rates. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 2169–2175.
14. Trespalacios F.C., Taylor A.J., Agodoa L.Y. i wsp. Heart failure as a cause for hospitalization in chronic dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 1267–1277.
15. Campbell R.C., Sui X., Filippatos G. i wsp. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 186–93.
16. The Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 525–533.
17. Ahmed A., Rich M.W., Sanders P.W. i wsp. Chronic Kidney Disease Associated Mortality in Diastolic Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 393–398.
18. Harnett J.D., Foley R.N., Kent G.M. i wsp. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int.* 1995; 47: 884–890.
19. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. i wsp. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995; 47: 186–192.
20. de Mattos A.M., Siedlecki A., Gaston R.S. i wsp. Systolic dysfunction portends increased mortality among those waiting for renal transplant. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 1191–1196.
21. Franczyk-Skóra B., Gluba A., Olszewski R. i wsp. Heart function disturbances in chronic kidney disease — echocardiographic indices. *Arch. Med. Sci.* 2014; 10: 1109–1116.
22. Banerjee D., Ma J.Z., Collins A.J., Herzog C.A. Longterm survival of incident hemodialysis patients who are hospitalized for congestive heart failure, pulmonary edema, or fluid overload. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 1186–1190.
23. Herzog C.A. Kidney disease in cardiology. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 46–50.
24. Liguori M.E., Christenson R.H., Collinson P.O., Defilippi C.R. Cardiac biomarkers in heart failure. *Clin. Biochem.* 2014; 47: 327–337.
25. Maisel A.S., Katz N., Hillege H.L. i wsp. Biomarkers in kidney and heart disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 62–74.
26. Weber M., Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 2006; 92: 843–849.
27. 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.
28. 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.e5
29. Laveborn E., Lindmark K., Skagerind M., Stegmayr B. NT-proBNP and troponin T levels differ after haemodialysis with a low versus high flux membrane. *Int. J. Artif. Organs.* 2015; 38: 69–75.
30. Racek J., Králová H., Trefil L. i wsp. Brain natriuretic peptide and N-terminal proBNP in chronic haemodialysis patients. *Nephron Clin. Pract.* 2006; 103: c162–c172.
31. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib. Nephrol.* 2007; 156: 203–212.
32. deFilippi C., Wasserman S., Rosanio S. i wsp. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003; 290: 353–359.
33. Mallamaci F., Zoccali C., Parlongo S. i wsp. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 68–75.
34. Wang A.Y., Lam C.W., Wang M. i wsp. Prognostic value of cardiac troponin T is independent of inflammation, residual renal function, and cardiac hypertrophy and dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Clin. Chem.* 2007; 53: 882–889.
35. Cice G., Ferrara L., Di Benedetto A. i wsp. Dilated cardiomyopathy in dialysis patients — beneficial effects of carvedilol: a double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 407–411.
36. Badve S.V., Roberts M.A., Hawley C.M. i wsp. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 1152–1161.
37. Chan K.E., Lazarus J.M., Hakim R.M. Digoxin associates with mortality in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 1550–1559.
38. Chang T.I., Shilane D., Brunelli S.M. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cardiovascular outcomes in patients on maintenance hemodialysis. *Am. Heart J.* 2011; 162: 324–330.
39. Zannad F., Kessler M., Leher P. i wsp. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fasinopril and implications for future studies. *Kidney Int.* 2006; 70: 1318–1324.
40. Berger A.K., Duval S., Manske C. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease. *Am. Heart J.* 2007; 153: 1064–1073.
41. Matsumoto Y., Mori Y., Kageyama S. i wsp. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 528–536.
42. Segall L., Nistor I., Covic A. Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. *BioMed Res. Int.* 2014; 2014: 937398. doi: 10.1155/2014/937398.
43. Pitt B., Filippatos G., Gheorghiadu M. i wsp. Rationale and design of ARTS: a randomized, double-blind study of BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14: 668–675.
44. 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.
45. Friedman D.J., Upadhyay G.A., Singal G. i wsp. Usefulness and consequences of cardiac resynchronization therapy in dialysis-dependent patients with heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2013; 112: 1625–1631.