

## Pohľad na kardiorenálny syndróm

Ján Murín, Miroslav Pernický, Marta Filková

*I. interná klinika LF UK a UN, Bratislava, Nemocnica Staré Mesto, prednostka doc. MUDr. Soňa Kiňová, PhD.*

### Abstrakt

Kardiorenálny syndróm definovali prvýkrát v roku 2004 v USA pracovníci NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) nasledovne: je to stav organizmu pacienta so srdcovým zlyháváním (SZ), u ktorého je liečba SZ vo svojej intenzite obmedzovaná zhoršením obličkových funkcií [1]. Výskyt SZ má dnes epidemický rozmer a predstavuje asi 2 % populácie v Európe, u osôb  $\geq 65$  rokov je to asi 10 %, v ďalších rokoch ich podiel ešte exponenciálne stúpa (asi 20 % u osôb  $\geq 80$ –85 rokov) [2,3]. Renálna funkčná porucha (dysfunkcia či insuficiencia) je u osôb so SZ veľmi častá, sčasti tiež súvisí s narastaním priemernej dĺžky prežívania občanov [4]. U akútneho SZ je výskyt renálnej insuficiencie asi 30–35 % a u chronického SZ dvakrát viac, asi 60–70 % [3,4]. Vzájomný výskyt srdcového a renálneho zlyhávania významne zhoršuje prognózu chorých, teda jeho morbiditu, mortalitu a rehospitalizácie, i kvalitu života [4,5]. U chorých s chronickým SZ býva renálna insuficiencia (RI) častejšie ako osôb s kardiovaskulárnym ochorením, ale bez srdcového zlyhávania [4]. Výskyt SZ koreluje s poklesom glomerulárnej filtrácie chorých. RI je silným a nezávislým rizikovým faktorom mortality u chorých so SZ [5,6,7]. V období X–XII/2008 sme analyzovali príjmy pacientov v pohotovostných službách na naše pracovisko: vyšetrených bolo 1 052 chorých, 302 bolo prijatých, najviac prijatých (45 osôb) bolo pre akútne SZ. 18 osôb (40 % medzi osobami prijatými pre akútne SZ) malo diabetes. Prítomnosť chronickej renálnej insuficiencie mali všetci diabetici (priemerný vek 77 rokov) a 75 % nediabetikov (priemerný vek 80 rokov). Pacienti s diabetom boli ťažšie chorí ako nediabetici. Výskyt renálnej insuficiencie/zlyhania je u osôb so SZ, hlavne chronickým, častý. Lepšou KV-liečbou a predlžovaním veku bude v budúcnosti výskyt RI iste stúpať. Poznanie patofyziológie syndrómu je dôležité, aby sme zlepšili prevenciu i liečbu tohto zložitého ochorenia.

**Kľúčové slová:** diabetes – liečba – prognóza – renálna insuficiencia – srdcové zlyhávanie

### A view on the cardiorenal syndrome

#### Abstract

The cardiorenal syndrome was defined for the first time in the USA in 2004 (by workers of NHLBI – National Heart, Lung and Blood Institute) as follows: it is the condition of an organism affected by heart failure (HF), where the treatment of HF is limited in intensity due to impaired renal functions of the patient [1]. Today the incidence of HF is on a scale of an epidemic and it has reached approx. 2% of our populations in Europe, and approx. 10% of the people aged  $\geq 65$  and with advancing age it continues to rise exponentially (approx. 20% of people aged  $\geq 80$ –85 [2,3]. The renal function disorder (dysfunction or insufficiency) is very frequent in individuals with HF, in part also in relation to the increasing life expectancy of citizens [4]. Regarding the acute HF the incidence of renal insufficiency reaches approx. 30–35% and it doubles for the chronic HF, approx. 60–70% [3,4]. The mutual incidence of HF and renal failure significantly worsens patients' prognosis, i.e. their morbidity, mortality and rehospitalizations as well as life quality [4,5]. The patients with chronic HF suffer from renal insufficiency (RI) more often than those with CRS, however without heart failure [4]. The incidence of HF correlates with the decrease in glomerular filtration in patients. RI is a strong and independent risk factor of mortality in patients with HF [5,6,7]. Our experience of the cardiorenal syndrome: In the period of 10th–12th months/2008 we analyzed the admissions of patients for emergency care at our establishment: (a) 1052 individuals were examined, (b) 302 were admitted for treatment, (c) the largest number of the admitted (45 individuals) suffered acute HF. 18 individuals (40 % among those admitted for the acute HF) had diabetes. Of the patients admitted all diabetic patients had chronic renal insufficiency (at average age of 77 years) while its presence was found in 3/4 nondiabetic patients (at average age of 80 years.) The patients with diabetes were more seriously ill than those without diabetes. The incidence of renal insufficiency/failure in people with HF, mainly chronic, is frequent. It will surely increase in future due to improvements in the treatment of CRS and increasing life expectancy. Extending of the knowledge about the syndrome pathophysiology is important for us to be able to improve the prevention and treatment of this complex disease.

**Key words:** heart failure – renal insufficiency – diabetes – treatment – prognosis

## Úvod

Kardiorenálny syndróm definovali prvýkrát v roku 2004 v USA pracovníci NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) nasledovne: je to stav organizmu pacienta so srdcovým zlyháváním (SZ), u ktorého je liečba SZ vo svojej intenzite obmedzovaná zhoršením obličkových funkcií. Následne skupina expertov z Talianska v roku 2008 vytvorila patofyziologickú definíciu tohoto syndrómu [1]. Táto definícia zohľadňuje vzájomný a obojstranný vplyv „interakcií zlyhávania srdca i obličiek“, pri ktorých dysfunkcia jedného z orgánov vyvoláva dysfunkciu druhého orgánu – hlavne prostredníctvom podobných hemodynamických, neurohormonálnych, imunologických aj biochemických zmien [1].

## Epidemiológia syndrómu

Výskyt SZ má dnes epidemický rozmer a predstavuje asi 2 % populácie v Európe, u osôb  $\geq 65$  rokov je to asi 10 %, v ďalších rokoch ich podiel ešte exponenciálne stúpa (asi 20 % u osôb  $\geq 80$ –85 rokov). Sú dve hlavné príčiny epidemického výskytu SZ – predlžovanie veku občanov vo vyspelých krajinách a dnes lepšia liečba väčšiny kardiovaskulárnych ochorení, na ktoré v minulosti mnohí chorí zomierali (infarkt myokardu, cievne mozgové príhody, revaskularizačné operácie, operácie chlopni a pod), ale dnes oveľa menej [2,3].

Renálna funkčná porucha (dysfunkcia či insuficiencia) je u osôb so SZ veľmi častá, sčasti tiež súvisí s narastaním priemernej dĺžky prežívania občanov. U akútneho SZ je výskyt renálnej insuficiencie asi 30–35 % a u chronického SZ dvakrát viac, asi 60–70 %. Vzájomný výskyt SZ a renálneho zlyhávania významne zhoršuje prognózu chorých, teda jeho morbiditu, mortalitu a rehospitalizácie, i kvalitu života [4,5].

## Prognostický vplyv renálnej insuficiencie u SZ

U chorých s chronickým SZ býva renálna insuficiencia (RI) častejšie ako u KV chorých, ale bez srdcového zlyhávania [4]. Výskyt SZ koreluje s poklesom glomerulárnej filtrácie chorých. RI je silným a nezávislým rizikovým faktorom mortality u chorých so SZ [5,6,7]. Hillege et al analyzovali dlhodobý súbor asi 1 900 pacientov s kardiorenálnym syndrómom (osoby v NYHA triedach III a IV, so systolickým SZ a s ejekčnou frakciou  $\leq 35$  %, u ktorých vstupná priemerná glomerulárna filtrácia, kalkulovaná podľa Cockcroft-Gaulta, bola 63 ml/min): hlavným prediktorom mortality bola u chorých vstupná glomerulárna filtrácia, až potom nasledovala hodnota NYHA triedy a úspešné pre prognózu chorých bolo podávanie ACE-inhibitorov. Chorí s najnižšou glomerulárnou filtráciou (eGF – kvartil s eGF  $< 44$  ml/min) mali trojnásobne vyššie riziko mortality ako osoby v „najlepšom kvartile eGF“ ( $> 76$  ml/min.), teda relatívne riziko tu bolo RR 2,85 (štatisticky významné) [5]. Aj ejekčná frakcia ľavej komory nebola štatisticky významná ako prognostický ukazovateľ. To poukazuje na väčšiu prognostickú výpoveď eGF, než je funkcia ľavej komory (ejekčná frakcia) [5].

U chorých v terminálnej fáze renálneho zlyhávania je KV mortalita dominantná a dosahuje  $\geq 50$  % prípadov. U chronickej renálnej insuficiencie je vaskulárne úmrtie asi 15 až 20-násobne vyššie než u rovesníkov bez renálneho zlyhávania. A mnohí chorí s renálnou insuficienciou trpia aj SZ súčasne [8]. Asi 75 % chorých s terminálnym renálnym zlyháváním má hypertrofiu myokardu (často veľmi veľkú) a asi 40 % z nich trpí klinickou formou ischemickej choroby srdca [6,8,9].

## Patofyziologické mechanizmy u kardiorenálneho syndrómu

Za hlavný faktor zhoršovania renálnych funkcií sa tradične uvádza **nedostatočný prietok obličkou** pri zníženom srdcovom minútovom výdaji (SZ). Asi sa tu uplatňuje aktivácia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), a to uvoľnením renínu v obličke, ak je táto ischemizovaná. Ale mnohé klinické sledovania preukázali, že zvýšenie srdcového výdaja nevedie vždy k zlepšeniu renálnych funkcií [10,11].

A tak sa hľadali i alternatívne patofyziologické mechanizmy syndrómu, vysvetľujúce zlú prognózu chorých. U ťažších foriem SZ býva **výrazne zvýšený centrálny žilný tlak**. Isté práce preukázali, že nárast výšky centrálného žilného tlaku asocjuje s progresívnym poklesom obličkových funkcií u SZ. Vtedy klesá postupne diuréza. U asi 50 % chorých nachádzame vzostup centrálného žilného tlaku, ak ide o pacientov s akútnou dekompenzáciou chronického SZ (s ejekčnou frakciou  $< 20$  %), teda ak ide o ťažké systolické SZ [12,13].

Aj **hyperaktivácia sympatického nervového systému** je u tohto syndrómu významná: pre pokles renálneho prietoku v dôsledku vazokonstrikcie, pre uvoľňovanie katecholamínov do cirkulácie, pre zhoršené vylučovanie katecholamínov močom (pri renálnej insuficiencii). Isté práce preukázali, že „renálny obrat noradrenalinu!“ je silným rizikovým faktorom mortality u osôb s pokročilým chronickým SZ (čakajúcich na transplantáciu srdca) [14].

Problematika vzťahu **aktívacie RAAS** k mortalite i morbidite u SZ, ale i u renálneho zlyhávania (a tiež u oboch zlyhávani spoločne) je preštudovaná a dobre známa. Inhibícia RAAS (ACE inhibítory, aldosterónové inhibítory) sú tu priaznivé: znižujú tonus sympatiku, zlepšujú endotelovú funkciu, bránia (spomaľujú) vývoju myokardiálnej fibrózy. Spomínané priaznivé efekty boli overené vo viacerých klinických štúdiách [15].

Zdá sa, že aj **nárast oxidatívneho stresu** má u kardiorenálneho syndrómu významné postavenie [16].

Aj **anémia** patrí k rizikovým faktorom tohto syndrómu. Anémia u chronického SZ zvyšuje mortalitu, predlžuje dobu hospitalizácií a zvyšuje riziko rehospitalizácií. Zdá sa, že podobne je to aj u RI, hoci tu môže byť aj len prejavom ochorenia obličky. U chorých s kardiorenálnym syndrómom býva anémia spojená s nedostatočnou produkciou erytropoietínu, no a erytropoietín – zdá sa – bráni apoptóze buniek renálneho parenchýmu, znižuje oxidatívny stres a asi má aj kardioprotektívne pôsobenie.

Iné faktory:

- úloha systému arginín-vazopresín (reguluje homeostázu vody a soli) nie je vyjasnená; antagonizácia receptora (V1) pre vazopresín vedie k zvýšeniu diurézy a korigovať hyponatriémiu, ale štúdie nepreukázali benefit na KV-príhody
- adenosín nie je dostatočne prebádaný u kardio-renálneho syndrómu; antagonizácia receptora adenosínu (A1) viedli k zvýšeniu glomerulárnej filtrácie (asi o 30 %), ale nebol opäť benefit na klinické príhody
- veľký výskum je v oblasti liečiv, ktoré stimulujú cGMP (zlepšuje to diurézu), ale tu nemáme ešte jasné klinické výstupy [18,19]

### Naše skúsenosti s kardio-renálnym syndrómom

V období X–XII/2008 sme analyzovali príjmy pacientov v pohotovostných službách na naše pracovisko:

- vyšetrených bolo 1 052 chorých
- 302 bolo prijatých
- najviac prijatých (45 osôb) bolo pre akútne SZ; 18 osôb (40 % medzi osobami prijatými pre akútne SZ) malo diabetes
- komorbidity (ne/kardiovaskulárne) u prijatých s akútnym SZ uvádzajú **tab. 1,2**
- klasifikáciu renálnej insuficiencie (podľa KDOQI) u týchto chorých uvádza **tab. 3**.

Prítomnosť chronickej renálnej insuficiencie mali všetci diabetici (priemerný vek 77 rokov) a 75 % nediabetikov (priemerný vek 80 rokov), pričom asi 60 % diabetikov a temer polovica nediabetikov trpela aj anémiou (hemoglobín < 130 g/l u mužov a < 120 g/l u žien). U diabe-

tikov boli vyššie štádiá renálnej insuficiencie podľa klasifikácie KDOQI: III. štádium (44 % vs 15 % u nediabetikov) a IV. štádium (11 % vs 4 %).

Pacienti s diabetom boli ťažšie chorí ako nediabetici a ukazujú to **tab. 1, 2 a 3**, ktoré ukazujú, že hlavne frekvencia výskytu ale i intenzita kardio-renálneho syndrómu poukazujú, ako ťažko chorí s akútnym SZ sú u nás diabetici [2,3].

### Čo na záver?

Výskyt renálnej insuficiencie/zlyhania je u osôb so SZ, hlavne chronickým, častý. A tak i výskyt kardio-renálneho syndrómu je častý, len ho takto treba v diagnózach aj písať, t. j. kategorizovať. Lepšou KV-liečbou a predlžovaním veku bude v budúcnosti iste stúpať. Poznanie patofyziológie syndrómu je dôležité, aby sme zlepšili prevenciu i liečbu tohto zložitého ochorenia.

### Literatúra

1. Ronco C, House AA, Haapi M. Cardioresnal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008; 34(5): 957–962.
2. Pernický M, Murín J. Pacienti v ústavnej pohotovostnej službe na internej klinike. *Vnit Lek* 2010; 56(5): 47.
3. Pernický M, Murín J. Pacienti v pohotovostnej službe na internej klinike. *Cardiology Lett* 2010; 19(4): 287–292.
4. Pernický M, Karabová M, Murín J. Diabetes in acute heart failure and acute coronary syndrome – insight from a routine clinical practice in an Internal department with high volume of patients. *Cardiology Lett* 2012; 21(Suppl 1): S55
5. Pernický M, Karabová M, Murín J. Diabetes in acute heart failure and acute coronary syndrome. *Eur J Heart Fail Supplements* 2012; 14(Suppl A): S69.
6. Mc Alister FA, Ezekowitz J, Tonelli M et al. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109(8): 1004–1009.
7. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102(2): 203–210.
8. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (Suppl 5): 11–17.
9. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62(4): 1402–1407.
10. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(12 Suppl): S16–S23.
11. Fried LF, Shlipak MG, Crump C et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(8): 1364–1372.
12. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138(2 Pt 1): 285–290.
13. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A et al. Cardioresnal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; (3)51: 300–306.
14. Mullens W, Abrahams T, Skouri HN et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(3): 300–306.
15. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS et al. Importance of venous congestion for worsening renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(7): 589–596.
16. Petersson M, Friberg P, Eisenhofer G et al. Long-term outcome in relation to renal sympathetic activity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26(9): 906–913.

**Tab. 1. Kardiovaskulárne komorbidity**

	pacienti s DM2T	pacienti bez DM2T
arteriová hypertenzia	82 %	78 %
dyslipidémia	35 %	28 %
arytmie	17 %	8 %

**Tab. 2. Nekardiovaskulárne komorbidity**

	pacienti s DM2T	pacienti bez DM2T
chronické ochorenie obličiek	100 %	74 %
anémia	67 %	44 %
stav po pneumonii (resp. iná závažná infekcia)	22 %	7 %

**Tab. 3. Klasifikácia chronickeho ochorenia obličiek**

štádium chronickeho ochorenia obličiek podľa KDOQI	pacienti s DM2T	pacienti bez DM2T
I.	12 %	14 %
II.	33 %	67 %
III.	44 %	15 %
IV.	11 %	4 %

17. Remuzzi G, Perico N, Mancía M et al. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; (99): S57-S65.

18. Tojo A, Onozato ML, Kobayashi N et al. Angiotensin II and oxidative stress in Dahl-sensitive rat with heart failure. *Hypertension* 2002; 40(6): 834–839.

19. Jie KE, Verhaar MC, Cramer MJ et al. Erythropoietin and the cardio-renal syndrome: cellular mechanisms on the cardio-renal connectors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291(5): F932-F944.

20. Kostam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297(12): 1319–1331.

21. Funaya H., Kitakaze M, Node K et al. Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997; 95(6): 1363–1365.

**prof. MUDr. Ján Murín, CSc.**

✉ [jan.murin@gmail.com](mailto:jan.murin@gmail.com)

I. interná klinika, LFUK a UN Bratislava

[www.unb.sk](http://www.unb.sk)

*Doručené do redakcie 24. 8. 2015*

*Prijaté po recenzii 2. 10. 2015*