Role nefrologa v léčbě kardiorenálního syndromu

MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.

Klinika nefrologie VFN UK Praha

Ledviny se podílí na odstraňování toxických látek z organismu a na udržení stálého vnitřního prostředí. Při akutní nebo chronické renální nedostatečnosti se objevuje celá řada komplikací, které ovlivňují funkci celého organismu. Kardiorenální syndrom je stav, kdy jsou postiženy ledviny a kardiovaskulární aparát. Podle etiologie a klinického průběhu existuje 5 typů kardiorenálního syndromu. Akutní nebo chronické selhání jednoho orgánu může vést k selhání druhého orgánu. Léčba pacientů s kardiorenálním syndromem je komplikovaná a měla by být vedena podle příčiny kardiologem a nefrologem. Strategie léčby je společná a cílem je zlepšení stavu pacienta.

Klíčová slova: AKI, CKD, kardiorenální syndrom, kardiovaskulární komplikace, hemodialýza, peritoneální dialýza.

Role of nephrologist in the treatment of cardiorenal syndrome

The kidneys play an important role in removing toxic substances from the body and in maintaining water and electrolyte balance. Various body systems are affected by complications arising from the acute or chronic renal insufficiency. Cardiorenal syndrome is defined as a combined disorder of the kidneys and of the cardiovascular system. It is classified into five subtypes primarily based upon the organ that initiated the insult as well as the clinical presentation. Acute or chronic dysfunction in one organ may induce acute or chronic dysfunction of the other. The treatment of patients with cardiorenal syndrome is challenging. The treating physician should be either cardiologist or nephrologist, based on the cause of the syndrome. The joint strategy of the treatment should be applied and the goal is to achieve the clinical improvement of the patients' health status.

Key words: acute kidney injury (AKI), chronic kidney disease (CKD), cardiorenal syndrome, cardiovascular complications, haemodialysis, peritoneal dialysis.

Úvod

AKI (acute kidney injury) je akutní poškození ledvin, přičemž poškození může být jen mírné s malým poklesem glomerulární filtrace, nebo může dojít k selhání ledvin s anurií. Srdeční selhání velmi často vede k rozvoji AKI. Při snížení srdečního výdeje se snižuje perfuze ledvin, aktivuje se renin-aldosteronový systém, zvyšuje se aktivita sympatiku. Snižuje se prokrvení glomerulů, tubulů a intersticia a prohlubuje se poškození parenchymu ledvin. AKI se objevuje jak při akutní, tak při chronické kardiální insuficienci, kromě hypoperfuze se na rozvoji AKI podílí i kongesce ve velkém oběhu (1). Chronické onemocnění ledvin CKD (chronic kidney disease) znamená poškození ledvin trvající déle než

3 měsíce. CKD se dělí podle velikosti glomerulární filtrace do 5 stadií, která jsou uvedena v tabulce 1. Progrese renální insuficience závisí mimo jiné na přítomnosti a velikosti proteinurie. Dvě třetiny pacientů s akutním nebo chronickým onemocněním ledvin mají zároveň postižení kardiovaskulárního aparátu (2). Syndrom, kdy je současně přítomno postižení srdce a ledvin, je označován jako kardiorenální syndrom CRS (3). CRS se dělí podle etiologie na 5 kategorií, které jsou uvedeny v tabulce 2. Současné postižení více orgánů je negativním prognostickým faktorem. Při léčbě kardiorenálního syndromu je nutná spolupráce nefrologa a kardiologa. Ovlivněním a zlepšením funkce jednoho orgánu se může zlepšit i funkce orgánu druhého. Po

selhání funkce ledvin je nutná léčba nahrazující funkci ledvin, hovoříme o RRT (renal replacement therapy). RRT musí být vedena tak, aby se minimalizovala zátěž kardiovaskulárního aparátu, neboť nejčastější příčinou úmrtí dialyzovaných pacientů jsou právě kardiovaskulární komplikace.

Tab. 1

CKD EPI stadia	
Stadium	Glomerulární filtrace ml/s
G1	nad 1,5
G2	1,5 nad 1
G3a	1 nad 0,75
G3b	0,75 nad 0,5
G4	0,5 nad 0,25
G5	0,25 a méně

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc., e-mail: BednarovaVladimira@seznam.cz

Klinika nefrologie VFN UK Praha, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Interní Med. 2018; 20(3): 136–138

Článek přijat redakcí: 11. 1. 2018

Článek přijat k publikaci: 2. 4. 2018

Kardiorenální syndrom

CRS 1. typu

Jedná se o situaci, kdy akutní srdeční selhání vede k akutnímu renálnímu poškození (AKI). Čtvrtina pacientů s akutní srdeční dekompenzací má nějakou formu AKI. AKI je zároveň negativním mortalitním faktorem u těchto pacientů (4). Při akutním srdečním selhání dochází k akutní hypoperfuzi ledvin s následným rozvojem ischemických změn v tubulech a intersticiu a může dojít k rozvoji anurie. AKI může pak dále zhoršovat kardiovaskulární postižení, dochází k aktivaci renin angiotensin aldosteronového systému (RAAS), produkci zánětlivých cytokinů, kyslíkových radikálů, k poškození endotelu a ke zvýšení mortality pacientů s akutním srdečním selháním (5). Pacienti jsou hospitalizováni na jednotce intenzivní péče a cílem léčby je zvládnout akutní srdeční selhání. Léčba je řízena kardiologem. Léčba inotropiky zlepší srdeční výdej a sekundárně může ovlivnit AKI, léčba diuretikem naopak, může zhoršit AKI, proto je místo kličkových diuretik vhodnější upravit hydrataci a vnitřní prostředí hemoelimační metodou (3, 6). Při rozvoji anurie jsou pacienti indikováni ke kontinuální očišťovací metodě. Intermittentní hemodialýza může zhoršit kardiovaskulární stabilitu a rychlým přesunem minerálů může zvyšovat riziko arytmií. Další možností je urgentní peritoneální dialýza, která je lépe tolerována než intermittentní dialýza a snižuje riziko infekčních komplikací souvisejících se zavedením dialyzačním katétre (7). Podmínkou je možnost akutního zavedení peritoneálního katétru. Na našich pracovištích se tato metoda neužívá. Prognóza pacienta závisí na tom, zda se podaří odstranit příčinu akutního srdečního selhání, a na míře poškození renální funkce. Po zvládnutí akutního stavu je pacient sledován nefrologem a kardiologem. Výhodou je úzká spolupráce obou odborníků

v kardionefrologické ambulanci a společná strategie léčby. Z klinické praxe víme, že léčba kardiální insuficience diuretiky může zhoršovat renální funkci, a naopak nefrolog pro obavu z hyperkalemie a progresu renální insuficience má tendenci snižovat nebo vysazovat léky indikované kardiologem (inhibitory konvertujícího enzymu (ACEI), spironolakton, snížení dávky diuretik), což vede ke zhoršení kardiální kompenzace.

CRS 2. typu

Je to syndrom, kdy chronické srdeční selhání zhoršuje renální funkci. Renální insuficience je přítomna až u poloviny pacientů s kardiálním selháváním (2). Příčinou je trvalá hypoperfuze ledvin vedoucí ke stimulaci RAAS s následným zvýšením renální cévní rezistence. Dochází k chronické inflamaci, k endoteliální dysfunkci a progresi aterosklerózy. Popsané změny vedou k ischemickému postižení, fibrotizaci a zániku renálního parenchymu. Postupně se zhoršuje funkce ledvin a dochází k retenci uremických toxinů, retenci fosfátů, k metabolické acidóze, a tyto změny pak zpětně vedou ke zvýšení kardiovaskulární mortality. Další příčinou zhoršení renální funkce je samotná léčba chronického srdečního selhání. Kličková diuretika snižují intravaskulární objem a průtok krve ledvinou. Otázkou je, jak léčit takového pacienta a jak může nefrolog ovlivnit stav nemocného. Cílem je snížit zatížení srdce a snížit intravaskulární objem. Indikována je léčba blokátory RAAS a diuretiky většinou aplikovanými v kontinuální infuzi. Indikována je izolovaná přístrojová ultrafiltrace, která zajistí odstranění tekutin, aniž by došlo k následnému minerálovému rozvratu (hypokalemie, hyponatremie). Přístrojová izolovaná ultrafiltrace je obvykle dočasná a je indikována i u pacienta v časnějším stadiu CKD (8). Při progresi kardiální dekompenzace, zvýšení hydratace a kongesce ve velkém oběhu se dále

zhoršuje renální funkce až do stadia G5. V této situaci je nutné rozhodnout, jakou léčbu zvolit, zda postupovat konzervativně, nebo zahájit dialyzační léčbu. Opět je nutná spolupráce kardiologa a nefrologa. Opakované denní hemodialýzy s nízkou ultrafiltrací mohou zlepšit hydrataci, odstranit tekutiny, upravit minerálový rozvrat a metabolickou acidózu. Úprava vnitřního prostředí zlepší kardiální kompenzaci a následně selepší renální funkce a v optimálním případě je možné dialyzační léčbu ukončit. Peritoneální dialýza může být u některých pacientů s chronickým kardiálním selháním možným řešením. Není zapotřebí cévní přístup, metoda nezatěžuje kardiovaskulární aparát a zajistí denní ultrafiltraci a tím zlepší kardiální kompenzaci (9). Konzervativní léčba je indikována u pacientů s dalšími komorbiditami, které zhoršují prognózu nemocného a riziko úmrtí po zahájení dialýzy je vysoké (10).

CRS 3. typu

Je to syndrom, kdy akutní zhoršení renální funkce vede k akutnímu srdečnímu selhání. Samotné AKI je příčinou hospitalizace v 1 % případů a rozvoj AKI u hospitalizovaných pacientů je asi u 5–7 %. Příčinou může být nefrotoxicita léků, nedůsledná kontrola bilance tekutin, diuretika a sepse. Mortalita pacientů s AKI a akutní kardiální dysfunkcí může být 50–70 % (11). Kardiovaskulární mortalitu zvyšuje hyponatremie, systolická dysfunkce, nízký systolický tlak, vysoký věk a zánětlivý stav s elevací CRP (12). Při AKI stoupá aktivita RAAS, zvyšuje se tonus sympatiku a dochází k retenci tekutin, uremických toxinů, volných kyslíkových radikálů a k rozvoji metabolické acidózy. Metabolická acidóza a retence uremických toxinů snižuje kontraktilitu myokardu, vede k plicní hypertenzi, tím že zvyšuje vazokonstrikci plicních kapilár. Metabolická acidóza a hyperkalemie zvyšují riziko arytmií. AKI ovlivňuje funkci srdečních myocytů pravděpodobně na úrovni buněčných změn způsobených interakcí kyslíkových radikálů, nadprodukcí oxidu dusného a sníženou reaktivitou beta adrenergních receptorů (13). Vedle poškození myocytů bylo popsáno poškození samotných koronárních tepen, kde dochází k poruše kontraktility (14). Tyto změny mohou vést k hypoperfuzi myokardu a k rozvoji ischemie. Nesprávně zvolená léčba AKI dále může zhoršovat kardiovaskulární onemocnění.

Tab. 2

CRS	Etiologie	Příklad
CRS 1	Akutní srdeční dekompenzace – vede k rozvoji AKI	Akutní ICHS vede k srdečnímu a renálnímu selhání
CRS 2	Chronická kardiální dekompenzace vede k AKI	Chronické srdeční selhání
CRS 3 (renokardiální)	AKI vede k akutní kardiální dekompenzaci	Uremické perikarditida
CRS 4 (renokardiální)	CKD vede k chronickému kardiálnímu onemocnění	Hypertrofie LK, vaskulární kalcifikace při CKD
CRS 5	Systémové onemocnění vede k AKI a kardiální dekompenzaci	Sepse – AKI, kardiální selhání

Intermitentní hemodialýza s velkou ultrafiltrací může vést ke zhoršenému prokrvení myokardu, minerálové změny během hemodialýzy mohou vést k maligním arytmiím. Nefrolog musí zvolit správnou strategii léčby (kontinuální očišťovací metoda, intermitentní denní krátká hemodialýza nebo intermitentní denní dlouhá dialýza, nebo urgentní peritoneální dialýzu). Včasné zahájení mimotělní očišťovací metody zlepšuje prognózu pacienta (15).

CRS 4. typu

Je to syndrom, kdy chronické onemocnění ledvin vede k poškození kardiovaskulárního aparátu. Příčinou je retence tekutin, hypertenze, mediokalcinóza cév a kalcifikace srdečních chlopní při poruchách kalciofosfátového metabolismu (retence fosfátů a vzestup FGF23 – Fibroblast growth factor 23). Dalšími příčinami jsou retence uremických toxinů, metabolická acidóza, anémie, chronická inflamace a celá řada dalších faktorů. Ztlustění cévní stěny je popisováno již ve stadiu CKD 3 a dále se zhoršuje s poklesem renální funkce (16). Úmrtí na kardiovaskulární onemocnění je hlavní příčinou úmrtí pacientů s chronickým onemocněním ledvin a dialyzovaných pacientů. Je srovnatelné u pacientů léčených hemodialýzou i peritoneální dialýzou (17). Kardiovaskulární mortalita se liší v závislosti na věku, přítomnosti diabetu a metodě léčby v prvních letech po zahájení dialyzační léčby. Mladí pacienti bez dalších komorbidit mají v prvních letech lepší přežívání na peritoneální

dialýze. Pacienti nad 65 let věku s diabetem mají lepší přežívání, pokud jsou léčeni hemodialýzou (18). Domácí denní krátká hemodialýza snižuje riziko náhlého úmrtí, které je častější u pacientů léčených hemodialýzou po dvoudenním mezidialyzačním intervalu. Vysoká ultrafiltrace pro velké mezidialyzační přírůstky hmotnosti zhoršuje perfuzi myokardu, změny kalie při hemodialyzační proceduře zvyšují riziko maligních arytmií (19). Mortalita se zvyšuje po ztrátě reziduální diurézy, a to více u pacientů léčených peritoneální dialýzou. Hlavní taktikou léčby pacientů s CKD je léčit komplikace, kontrolovat krevní tlak ACEI nebo sartany, léčit poruchy fosfokalciového metabolismu od stadia CKD 3, chránit reziduální diurézu (nepodávat nefrotoxické léky, šetrně používat diuretika, vyhnout se vyšetření s kontrastní látkou), léčit anémii. Rozhodnutí o metodě léčby (transplantace od žijícího nebo kadaverozního dárce, peritoneální dialýza, hemodialýza nebo konzervativní léčba) je individuální. Transplantace je jediná metoda nahrazující funkci ledvin, která výrazně zlepšuje prognózu nemocného a snižuje kardiovaskulární mortalitu (20). Pacienti před zařazením do čekací listiny na transplantaci ledvin musí být komplexně vyšetřeni, aby bylo vyloučeno nádorové a zánětlivé onemocnění, nesmí mít závažné terapeuticky neovlivnitelné onemocnění kardiovaskulárního aparátu. Počet pacientů zařazených na čekací listinu je různý, u nás je to 12 % pacientů, ve Velké Británii 55 % v USA 24 % dialyzovaných pacientů. V současné době se u nás zavádí metoda preemptivní

transplantace ledvin od žijícího nebo zemřelého dárce ledvin. Jedná se o metodu, kdy je pacient transplantován před zahájením dialyzační léčby. Preemptivní transplantace ledvin je spojena s nejlepší prognózou pacienta (21).

CRS 5. typu

Je to stav, kdy k poškození srdce a ledvin je komplikací jiného systémového onemocnění. Příčinou je nejčastěji sepsa, dále pak systémová onemocnění jako systémový lupus erythematosus, granulomatóza s polyangitidou, sarkoidóza, intoxikace. Základem léčby je léčba vyvolávajícího onemocnění (antibiotika, imunosuprese, plazmaferéza), hydratace a při zhoršení renální funkce včasné zahájení RRT.

Závěr

Renální onemocnění zvyšuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu stejně tak jako srdeční onemocnění zvyšuje riziko renálního poškození. Samotná léčba srdečního selhání může vést k dalšímu zhoršení renální funkce. Z krátkodobého pohledu upřednostníme léčbu srdečního selhání a „obětujeme“ ledviny, ale z dlouhodobého hlediska AKI zhorší kardiovaskulární mortalitu. Jedinou možností, jak zlepšit prognózu nemocných, je důsledná kontrola hypertenze, kontrola anémie, kontrola hydratace, léčba CKD MBD, správná taktika dialyzační léčby a správná a individualizovaná volba metody RRT, přednost má transplantace ledvin. Spolupráce s kardiologem je nezbytná.

LITERATURA

1. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW et al. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 574–581.
2. Hebert K, Dias A, Delgado MC et al.: Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 861–865.
3. Ronco C.a · Di Lullo L.^bCardiorenal Syndrome in Western Countries: Epidemiology, Diagnosis and Management Approaches. *Kidney Dis* 2016; 2: 151–163.
4. Di Lullo L Rivera R, Barbera V et al.: Sudden cardiac death and chronic kidney disease: from pathophysiology to treatment strategies. *Int J Cardiol* 2016; 217: 16–27
5. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation* 2010; 121: 2592–2600.
6. Ungar A, Fumagalli S, Marini M et al. Renal, but not systemic, hemodynamic effects of dopamine are influenced by the severity of congestive heart failure. *Crit Care Med* 2004; 32: 1125–1129.
7. Ghafari A Urgent start peritoneal dialysis www.uptodate.com/contents/urgent-start-peritoneal-dialysis 2017.
8. Costanzo MR: Ultrafiltration in the management of heart failure. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 524–530.
9. Ivarsen P, Povlsen JV. Can peritoneal dialysis be applied for planned initiation of chronic
10. Couchoud CG, Beuscart JR, Aldigier J et al. Development risk stratification algorithm to improve patient – centered care with end-stage renal disease *Kidney Int.* 2015; 88: 1178–1186.
11. Di Lullo L, Floccari F, Santoboni A et al: Progression of cardiac valve calcification and decline of renal function in CKD patients. *J Nephrol* 2013; 26: 739–744.
12. K Siirila-Waris K, Lassus J, Melin J, et al: Characteristics, outcomes, and predictors of 1 year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 3011–3017.
13. Yap SC, Lee HT Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology* 2012; 116: 1139–1148
14. Kingma JG Jr, Vincent C, Rouleau JR et al. Influence of acute renal failure on coronary vasoregulation in dogs. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1316–1324
15. AG Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 987–997.
16. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N. J. E. Med.* 2004, 351, 1296–1305.
17. Yeates K, Zhu N, Vonesh E, et al. Hemodialysis and peritoneal dialysis are associated with similar outcomes for end-stage renal disease treatment in Canada. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3568.
18. Weinhandl ED, Foley RN, Gilbertson DT et al. Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21(3): 499. Epub 2010 Feb 4.
19. Van de luitgaarden MW, Jager KJ, Segelmark M et al. Trends in dialysis modality choice and related patients survival in the ERA-EDTA Registry over 20-yr period. *Nephrol Dial Transplant* 2016, 31, 120–128.
20. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1051–1060.
21. Reischig T. Preemptivní transplantace ledvin. In Viklický O. *Predialýza*. Maxdorf 2013.