



Přehledový článek | Review article

Kardiorenální interakce

(Cardiorenal interactions)

Vladimír Tesař, Jan Vachek*Klinika nefrologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika*

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 30. 9. 2017

Přepřacován: 30. 10. 2017

Přijat: 5. 11. 2017

Dostupný online: 17. 1. 2018

Klíčová slova:

Diabetické onemocnění ledvin

Empagliflozin

Chronické srdeční selhání

Kardiorenální syndrom

Systém renin-angiotensin

Keywords:

Cardiorenal syndrome

Chronic heart failure

Diabetic kidney disease

Empagliflozin

Renin-angiotensin system

SOUHRN

Vzájemné ovlivnění činnosti srdce a ledvin probíhá oběma směry. Hypoperfuze ledvin u nemocných s akutním nebo chronickým srdečním selháním je spojena se zvýšením mortality a vyšším rizikem terminálního selhání ledvin. Srdeční infarkt nebo selhání má u nemocných s akutním i chronickým selháním ledvin významný negativní dopad na přežití. Pokud je včas na kardiorenální/renokardiální syndrom pomýšeno a je-li včas stanovena diagnóza a zavedena odpovídající léčba, lze tak zmírnit negativní dopad na poškození druhého orgánu, především v akutních stavech. Je třeba dalšího výzkumu v oblasti vývoje léčebných strategií zaměřených na současnou kardio- a nefroprotektci.

© 2017, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Cardiorenal interactions are bidirectional. Renal hypoperfusion in patients with acute or chronic heart disease is associated with increased mortality and increased risk of end-stage renal disease. Heart damage and/or dysfunction in patients with acute and chronic kidney disease have significant negative impact on the patient survival. Awareness and early diagnosis and therapy may help to ameliorate negative consequences of the other organ damage, especially in acute setting. Search for therapeutic interventions aimed at concomitant cardio- and renoprotection is warranted.

Adresa: Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN, FERA, Klinika nefrologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 120 00 Praha 2, e-mail: Vladimir.Tesar@vfn.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.12.006

Úvod

Vzájemný vztah mezi funkcí srdce a ledvin je obousměrný. Srdeční selhání může vyústit v renální hypoperfuzi a pokles glomerulární filtrace, zároveň však i chronické onemocnění ledvin (především v terminální fázi) je spojeno se zvýšením morbidit a mortality z kardiovaskulárních příčin.

Jako popisné označení rozšiřujícího se spektra vzájemných interakcí mezi srdcem a ledvinami byl navržen pojem „kardiorenální syndrom“ (cardiorenal syndrome, CRS) (tabulka 1) [1].

Kardiorenální syndrom 1. typu

Kardiorenální syndrom prvního typu se vyskytuje při stavech, kdy dochází ke zhoršení srdeční funkce, především u akutního srdečního selhání nebo akutní dekompenzace chronického srdečního selhání, u nemocných s akutním koronárním syndromem, zvláště pak při rozvoji kardiogenního šoku a u nemocných po kardiochirurgickém výkonu. Akutní poškození ledvin se snížením glomerulární filtrace je způsobeno především hypoperfuzí ledvin a snížením jejich oxygenace následkem sníženého srdečního výdeje. Dalšími faktory, které mohou přispět k poškození ledvin, jsou užití kontrastní látky při koronarografii a také některých léčiv, především inhibitorů systému renin-angiotenzin (jak inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, tak antagonistů angiotenzinu) i diuretik, z ostatních léčiv pak jde o antibiotika s nefrotoxickým potenciálem nebo o nesteroidní antiflogistika.

U kardiorenálního syndromu 1. typu může být velmi obtížné určit optimální stav volemie, protože nemocní jsou ohroženi jak rizikem hyperhydratace (vlivem srdečního selhání) i hypovolemie (při excesivní diuretické léčbě s následným rizikem dalšího poškození renálních funkcí), ale i hypotenzí, hypoperfuzí ostatních orgánů a tachykardií či arytmií.

Kardiorenální syndrom 1. typu se častěji vyskytuje u nemocných s diabetem, hypertenzí, obezitou a metabolickým syndromem, ale také u kachektických nemocných. Stupeň poškození ledvin může být relativně mírný, takže renální léze nemusí být ani rozpoznána (není-li užito nových specifických markerů akutního poškození ledvin [AKI], jako např. NGAL [neutrophil gelatinase-associated lipocalin, neutrofilní s gelatinázou asociovaný lipokalin] či KIM-1 [kidney

injury molekule 1, molekula poškození ledvin 1]), ale může též mít těžký průběh a vyžadovat (minimálně přechodnou) léčbu intermitentní či kontinuální dialýzou.

Nové biomarkery mohou přispět k diagnóze AKI již dvě hodiny po vyvolávajícím inzultu (akutní koronární syndrom, kardiochirurgický výkon, podání kontrastní látky), i když sérová koncentrace kreatininu zatím není zvýšena [2]. Užití nedávno popsanych biomarkerů specifických pro kardiorenální syndrom (např. močový angiotensinogen) [3] nebo pro AKI po kardiochirurgickém výkonu (např. močový netrin-1) [4], by mohlo dále zlepšit možnosti diagnózy AKI a lépe predikovat sledovaný parametr z hlediska jak celkového, tak renálního přežití.

Bylo prokázáno, že nemocní s AKI mají vyšší riziko chronického onemocnění ledvin a terminálního selhání ledvin [5]. Nemocní s AKI po koronarografii však měli také dvakrát vyšší riziko mortality ve srovnání s pacienty bez AKI [6], a nemocní po akutním infarktu myokardu s AKI (definovaném jako vzestup sérové koncentrace kreatininu o více než 30 $\mu\text{mol/l}$) měli vyšší mortalitu dokonce i po čtyřech letech od koronární příhody ve srovnání s pacienty bez AKI [7]. Tato data jsou v souladu s recentní metaanalýzou [5], v níž byla zaznamenána dvojnásobně vyšší mortalita nemocných s AKI (různé etiologie) ve srovnání s pacienty se zachovanou glomerulární filtrací. Je zajímavé, že vyšší riziko úmrtí bylo nejen za pobytu v nemocnici, ale i rok a dva roky po AKI [8].

V jiné nedávné metaanalýze byla demonstrována až dvakrát vyšší mortalita u nemocných s kardiorenálním syndromem 1. typu až pět let po AKI a mortalita během prvního měsíce byla až pětkrát vyšší [9]. Nepřekvapuje, že výsledky byly mnohem horší u nemocných, u nichž bylo třeba zahájit náhradu funkce ledvin – u nich bylo riziko časného úmrtí desetkrát vyšší ve srovnání s pacienty bez AKI. Nemocní s kardiorenálním syndromem 1. typu také museli být hospitalizováni déle a byli déle na jednotce intenzivní péče (nemocní s AKI více než třikrát častěji, více než dvacetkrát častěji ve srovnání s pacienty s potřebou náhrady funkce ledvin [RRT]) [9].

Je také zajímavé, že riziko AKI je podstatně vyšší u nemocných s akutním srdečním selháním ve srovnání s rizikem AKI po kardiochirurgickém výkonu a po akutním koronárním syndromu (34 %, 17 %, 9 %) a riziko AKI vyžadující RRT je také vyšší u akutního srdečního selhání a po kardiochirurgickém výkonu ve srovnání s akutním koronárním syndromem (9 %, 9 %, 3 %) [9].

Na druhou stranu je vyšší mortalita u nemocných s AKI po kardiochirurgickém výkonu ve srovnání s akutním ko-

Tabulka 1 – Typy kardiorenálního syndromu [1]

Syndrom	Akutní kardiorenální (1. typ)	Chronický kardiorenální (2. typ)	Akutní renokardiální (3. typ)	Chronický renokardiální (4. typ)	Sekundární kardiorenální (5. typ)
Definice	Akutní zhoršení srdeční funkce vedoucí k poškození nebo dysfunkci ledvin	Chronické poruchy srdeční funkce vedoucí k poškození ledvin nebo jejich dysfunkci	Akutní zhoršení renální funkce vedoucí k poškození nebo dysfunkci srdce	Chronické zhoršení renální funkce vedoucí k poškození nebo dysfunkci srdce	Systémová onemocnění vedoucí k současnému zhoršení funkce srdce a ledvin
Primární příčina	Akutní srdeční selhání, akutní koronární syndrom nebo kardiogenní šok	Chronické srdeční selhání	Akutní poškození ledvin	Chronické onemocnění ledvin	Systémové onemocnění (sepe, amyloidóza)

ronárním syndromem a akutní koronární příhodou (7,5 % vs. 2,9 % vs. 3,5%). Je nutné zdůraznit, že časné vyšetření močových biomarkerů může predikovat dlouhodobý výsledný ukazatel u nemocných, např. močový interleukin 18 (IL-18) predikoval pozdní koronární trombózy u nemocných s AKI po koronarografii [10] a močový angiotensin koreloval u nemocných s kardiorenálním syndromem 1. typu nejen s progresí AKI, ale i s progresí AKI spojeného s fatálním vyústěním [3].

Kardiorenální syndrom 2. typu

Kardiorenální syndrom 2. typu se vyskytuje u nemocných s chronickým srdečním selháním a renální dysfunkcí. Nejčastěji je způsoben chronickou hypoperfuzí ledvin a zvýšenou vaskulární rezistencí, k čemuž zřejmě přispívá subklinický zánět a endotelová dysfunkce, ale i žilní městnání v ledvinách, někdy i embolizace do ledvin u nemocných s fibrilací síní. Je důležité zdůraznit, že poškození ledvin má negativní vliv na srdeční funkci následkem retence sodíku a tekutin, dále vlivem anemie a abnormalit kalciofosfátového metabolismu, ale i vlivem uremických toxinů u nemocných v konečném stadiu renální dysfunkce.

Léčba nemocných s kardiorenálním syndromem 2. typu je obtížná [11]. Podávání diuretik je často nezbytné k léčbě plicního a periferního edému, ale může vést ke zhoršování renální funkce (snížený intravaskulární objem může vést k dalšímu zhoršení renální perfuze). Stav hydratace je proto vždy nestabilní a jeho odchylky mohou vést jak k rozvoji kardiální dekompenzace, tak akutnímu zhoršení již snížené renální funkce. Standardním léčebným postupem je u všech nemocných s chronickým srdečním selháním inhibice systému renin–angiotensin–aldosteron, ale je třeba mít na paměti, že v terénu již existující renální hypoperfuze může podávání inhibitorů osy renin–angiotensin–aldosteron vést k dalšímu zhoršení renální funkce a zvýšit riziko akutního zhoršení glomerulární filtrace při koronarografii, kardiochirurgických výkonech, ale i v častějších situacích, jako jsou zvýšení teploty, horečky, průjmy nebo užití nesteroidních antiflogistik. Proto je třeba u nemocných s kardiorenálním syndromem 2. typu renální funkci pečlivě a často monitorovat.

Je třeba ještě zdůraznit, že nemocní s kardiorenálním syndromem 2. typu by měli dodržovat nízkosodíkovou dietu (1,5–2 g sodíku za den, méně než 6 g kuchyňské soli za den) a jejich příjem tekutin by neměl překročit 1,5–2 l/d. Někteří nemocní s kardiorenálním syndromem 2. typu a hyperhydratací, kteří neodpovídají na diuretickou léčbu, mohou být úspěšně léčeni přístrojovou ultrafiltrací (intermitentní nebo kontinuální, hemodialyzační léčbou nebo – byť vzácněji – peritoneální dialýzou). Podobně jako v případě vyšších dávek diuretik může vést excesivní přístrojová ultrafiltrace nejen ke zhoršení renální funkce, ale i ke snížení end-diastolického tlaku v levé komoře a snížení srdečního výdeje.

Kardiorenální syndrom 3. typu

Kardiorenální syndrom 3. typu (neboli akutní renokardiální syndrom) se vyskytuje u nemocných s AKI různé etio-

logie (akutní glomerulonefritida, akutní intersticiální nefritida, akutní tubulární nekróza nebo i akutní obstrukce močového traktu). Akutní zhoršení renální funkce vede v těžších případech k retenci sodíku a tekutin, hyperhydrataci, hypertenzi a zvýšení preloadu a afterloadu, což může vyústit v akutní srdeční selhání nebo akutní zhoršení chronického srdečního selhání s následnými komplikacemi, např. arytmií. Pokud hyperhydratace nereaguje na diuretickou léčbu, je často nutná přístrojová ultrafiltrace.

Kardiorenální syndrom 4. typu

Kardiorenální syndrom 4. typu (nebo chronický renokardiální syndrom) je pojem užívaný pro popis současného poškození srdce (nebo srdečního selhání) u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Poškození srdce je způsobeno retencí sodíku a vody, hypertenzí, anemií, poruchami kalciofosfátového metabolismu a retencí uremických látek. Chronické onemocnění ledvin je spojeno s vyšší rezistencí tepen, která postihuje především velké tepny, a s kalcifikacemi srdce a cév. Tyto komplikace jsou alespoň zčásti způsobeny poruchami kalciofosfátového metabolismu. Zvýšená arteriální tuhost přispívá k hypertrofii levé komory [12].

Jak kalcifikace v oblasti intimy, tak i medie jsou spojeny s vyšší mortalitou těchto nemocných [13].

Morbidita a mortalita z kardiovaskulárních příčin jsou zvýšeny již u nemocných s mírnou až středně sníženou glomerulární filtrací (GFR) (< 60 ml/min/1,72 m², tj. stadium CKD G3), kardiovaskulární riziko však narůstá s progresí CKD a mortalita dialyzovaných nemocných z kardiovaskulárních příčin je desetkrát vyšší než u nemocných s normální renální funkcí. Diabetické onemocnění ledvin je ze všech příčin CKD spojeno s nejvyšší morbiditou a mortalitou z kardiovaskulárních příčin (riziko pětiletého úmrtí je okolo 20 % a je asi dvakrát vyšší než u nemocných s nediabetickým onemocněním ledvin a srovnatelnou závažností proteinurie [14]). Mortalita nemocných s diabetickým onemocněním ledvin silně narůstá se závažností proteinurie (riziko pětiletého úmrtí bylo v jiné studii u nemocných s velkou proteinurií 45 %, s mikroalbuminurií 30 % a pouze 10 % u nemocných s normoalbuminurií [15]).

Léčba zaměřená na snížení proteinurie a vedoucí ke zpomalení CKD by měla mít aspoň nepřímý pozitivní vliv na morbiditu a mortalitu z kardiovaskulárních příčin. Antagonisté angiotensinu snižují riziko ztráty GFR o 25–30 % [16] a snižují riziko hospitalizace pro srdeční selhání [17].

Bohužel však kombinace antagonistů angiotensinu s inhibitorem reninu [18] nebo antagonistů angiotensinu s inhibitorem angiotensin konvertujícího enzymu [19] vedly ke snížení proteinurie, ale jejich podávání bylo spojeno s vyšším rizikem hyperkalemie, akutního poškození ledvin [18,19] a vyšší tendencí ke zvýšení kardiovaskulárního rizika [18]. Podobně sice vede neselektivní blokáda endotelinových receptorů ke snížení proteinurie, ale i k retenci tekutin se zvýšením rizika srdečního selhání [20].

V případě gliflozinů, tj. inhibitorů SGLT-2, by mohlo jít o dlouho hledaná léčiva s jak kardio-, tak nefroprotektivními vlastnostmi. Empagliflozin ve studii EMPA-REG OUTCOME snižoval nejen celkovou mortalitu, ale i mortalitu z kardiovaskulárních příčin [21], dále snižoval albu-

minurii a riziko progresu diabetického onemocnění ledvin [22]. Nefroprotektivní účinek byl nedávno prokázán i u canagliflozinu [23].

Kardiorenální syndrom 5. typu

Kardiorenální syndrom 5. typu je charakterizován současným poškozením srdce a ledvin u nemocných se systémovými onemocněními (diabetes, amyloidóza, sepse). S narůstajícím zastoupením pacientů se septickým AKI na jednotkách intenzivní péče se může procento těchto případů zvyšovat.

Závěr

Narůstá počet pacientů s onemocněním ledvin, které je způsobeno akutním zhoršením srdeční funkce nebo chronickým srdečním selháním (kardiorenální syndrom 1. a 2. typu). Chronické onemocnění ledvin a zvláště pak terminální selhání ledvin je spojeno s vyšší morbiditou a mortalitou z kardiovaskulárních příčin. Eliminovat, nebo aspoň snížit riziko renálního nebo kardiálního poškození u těchto zpravidla vážně nemocných pacientů je možné náležitou prevencí a stanovením včasné diagnózy.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů
Neuveđen žádný střet zájmů.

Financování
Žádné

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace
Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

Literatura

- [1] C. Ronco, P. McCullough, S.D. Anker, et al., Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative, *European Heart Journal* 31 (2010) 703–711.
- [2] C. Quintavalle, C.V. Anselmi, F. De Micco, et al., Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and contrast-induced acute kidney injury, *Circulation: Cardiovascular Interventions* 8 (2015) e002673, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002673>.
- [3] C. Chen, X. Yang, Y. Lei, et al., Urinary biomarkers at the time of AKI diagnosis as predictors of progression of AKI among patients with acute cardiorenal syndrome, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 11 (2016) 1536–1544.
- [4] G. Ramesh, C.D. Krawczeski, J.G. Woo, et al., Urinary netrin-1 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 5 (2010) 395–403.
- [5] S.G. Coca, S. Singanamala, C.R. Parikh, Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis, *Kidney International* 81 (2012) 442–448.
- [6] M.T. James, W.A. Ghali, M.L. Knudtson, et al., Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography, *Circulation* 123 (2011) 409–416.
- [7] A.P. Amin, J.A. Spertus, K.J. Reid, et al., The prognostic importance of worsening renal function during an acute myocardial infarction on long-term mortality, *American Heart Journal* 160 (2010) 1065–1071.
- [8] A.M. Van Berendoncks, M.M. Elseviers, R.L. Lins, et al., Outcome of acute kidney injury with different treatment options: long-term follow-up, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 5 (2010) 1755–1762.
- [9] W. Vandenberghe, S. Gevaert, J.A. Kelum, et al., Acute kidney injury in cardiorenal syndrome type 1 patients: a systematic review and meta-analysis, *Cardiorenal Medicine* 6 (2016) 116–128.
- [10] W. Ling, N. Zhaohui, H. Ben, et al., Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography, *Nephron Clinical Practice* 108 (2008) c176–c181.
- [11] Y. Obi, T. Kim, C.P. Kovesdy, et al., Current and Potential Therapeutic Strategies for Hemodynamic Cardiorenal Syndrome, *Cardiorenal Medicine* 6 (2016) 83–98.
- [12] M. Briet, P. Boutouyrie, S. Laurent, et al., Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD, *Kidney International* 82 (2012) 388–400.
- [13] D. Goldsmith, E. Ritz, A. Covic, Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease?, *Kidney International* 66 (2004) 1315–1333.
- [14] R. Haynes, N. Staplin, J. Emberson, et al., Evaluating the contribution of the cause of kidney disease to prognosis in CKD: results from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP), *American Journal of Kidney Diseases* 64 (2014) 40–48.
- [15] C.T. Valmadrid, R. Klein, S.E. Moss, et al., The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus, *Archives of Internal Medicine* 160 (2000) 1093–1100.
- [16] B.M. Brenner, M.E. Cooper, D. De Zeeuw, et al., Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy, *New England Journal of Medicine* 345 (2001) 861–869.
- [17] A.A. Carr, P.R. Kowey, R.B. Devereux, et al., Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies, *American Journal of Cardiology* 96 (2005) 1530–1536.
- [18] H.H. Parving, B.M. Brenner, J.J. McMurray, et al., Cardiorenal endpoint in a trial of aliskiren for type 2 diabetes, *New England Journal of Medicine* 367 (2012) 2204–2213.
- [19] L.F. Fried, N. Emanuele, J.H. Zhang, et al., Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy, *New England Journal of Medicine* 369 (2013) 1892–1903.
- [20] J.F. Mann, D. Green, K. Jamerson, et al., Avasentan for overt diabetic nephropathy, *Journal of the American Society of Nephrology* 21 (2010) 527–535.
- [21] B. Zinman, C. Wanner, J.M. Lachin, et al., Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes, *New England Journal of Medicine* 373 (2015) 2117–2128.
- [22] C. Wanner, S.E. Inzucchi, J.M. Lachin, et al., Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes, *New England Journal of Medicine* 375 (2016) 323–334.
- [23] B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey, et al., Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes, *New England Journal of Medicine* 377 (2017) 644–657.

Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.