



REDAKTOR DZIAŁU
prof. dr hab. n. med.
Jarosław Drożdż
Klinika Kardiologii
I Katedra Kardiologii
i Kardiochirurgii
Szpital im S. Sterlinga
Uniwersytet
Medyczny w Łodzi



lek.
Małgorzata Jasiewicz
Klinika Kardiologii,
Uniwersytet
Medyczny
w Białymstoku



dr n. med.
Karol Kamiński
Klinika Kardiologii,
Uniwersytet
Medyczny
w Białymstoku

Nerki w niewydolności serca – sprawca czy ofiara?

Małgorzata Jasiewicz, Karol Adam Kamiński

Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Karol Kamiński
Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku
ul. M. Curie-Skłodowskiej 24a, 15-276 Białystok
e-mail: fizklin@wp.pl

Upośledzona czynność nerek jest istotnym problemem u pacjentów z niewydolnością serca (NS). Występuje ona u około 1/3 chorych przyjmowanych do szpitala z powodu dekompensacji NS. Częstość występowania niewydolności nerek u chorych z niewydolnością serca wzrasta wraz z zaawansowaniem choroby, wiekiem, obecnością nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. Wykazano jednoznacznie, iż niewydolność nerek, a także pogorszenie czynności nerek w trakcie hospitalizacji (worsening of renal function, WRF) w populacji chorych z niewydolnością serca jest ważnym niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu, zarówno w obserwacji krótko-, jak i długoterminowej. Ocena funkcji nerek, w kontekście określenia oraz ewentualnej poprawy rokowania, staje się zatem ważnym elementem w opiece nad tymi chorymi.

Niewydolność nerek jest czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca, nasila stopień uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego i progresję choroby, szczególnie dotykając osób w podeszłym wieku. Z drugiej strony w naturalnym przebiegu niewydolności serca nerki stają się po części ofiarą wielu powikłań. Obie jednostki chorobowe mają wiele wspólnych czynników etiologicznych, a także powiązanych ze sobą mechanizmów patogenetycznych. To powoduje, że często współwystępują i wzajemnie nasilają swój przebieg, co określa się pojęciem zespołu sercowo-nerkowego (cardio-renal syndrome, CRS). Ronco i wsp. zaproponowali podział CRS na 5 typów [1]:

- Typ 1 – nagłe pogorszenie funkcji serca powoduje ostrą niewydolność nerek, np. we wstrząsie kardiogennym, dekompensacji przewlekłej niewydolności serca.
- Typ 2 – przewlekła niewydolność serca powoduje progresję przewlekłej niewydolności nerek.
- Typ 3 – nagłe pogorszenie funkcji nerek (ostre uszkodzenie nerek – acute kidney injury, AKI) w przebiegu ostrego kłębuszkowego zapalenia nerek, ostrego niedokrwienia nerek itp. powoduje ostry stan kardiologiczny (arytmia, ostry zespół wieńcowy, zaostrzenie niewydolności serca).
- Typ 4 – przewlekła niewydolność nerek, spowodowana pierwotnymi, nieodwracalnymi zmianami powoduje dysfunkcję serca, przerost oraz zwiększa ryzyko niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.
- Typ 5 – wtórny – choroby ogólnoustrojowe, jak cukrzyca czy posocznica, powodują uszkodzenie serca i nerek.

W najnowszym piśmiennictwie nefrologicznym obserwuje się odejście od określenia ostrej niewydolności nerek, na rzecz sformułowania – ostre uszkodzenie nerek, klasyfikowanego według kryteriów RIFLE [2] – jako bardziej uniwersalnego i ukazującego całe spektrum możliwych scenariuszy. W przypadku zmian przewlekłych określa się je mianem przewlekłej choroby nerek (PChN), obejmującej również okres przed znaczącym spadkiem GFR. Przewlekłą chorobę nerek definiuje się jako obecność strukturalnych lub czynnościowych nieprawidłowości nerek, z prawidłowym lub zmniejszonym GFR, utrzymujących się ≥ 3 miesiące [3].

Zaburzenia funkcji nerek u pacjentów z niewydolnością serca mają podłoże wieloczynnikowe. W odpowiedzi na pogorszenie funkcji lewej komory dochodzi do zmian adaptacyjnych, obejmujących aktywację układu współczulnego (SNS) i układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) oraz wzrost wydzielania wazopresyny. Wyrzut amin katecholowych i angiotensyny II zwiększa opór naczyniowy i powoduje skurcz naczyń nerkowych. Ma to zabezpieczyć przepływ w innych narządach: sercu, mózgu oraz w mięśniach szkieletowych, podczas wysiłku. W ten sposób już przy stosunkowo niedużym spadku rzutu serca dochodzi jednak do istotnego obniżenia przepływu nerkowego (RBF), a nerki stają się jednymi z pierwszych ofiar niewydolności serca. Aktywacja SNS i RAAS powoduje względnie silniejszy skurcz tętniczki odprowadzającej, dzięki czemu w początkowym okresie NS, mimo obniżenia przepływu nerkowego, utrzymywana jest filtracja kłębuszkowa (glomerular filtration rate, GFR). Gdy niewydolność serca pogłębia się, GFR staje się bardziej zależne od przepływu w tętnicy doprowadzającej. Skurcz tętniczki doprowadzającej powoduje zarówno obniżenie przepływu nerkowego, jak i GFR. W wyniku pobudzenia RAAS zwiększa się produkcja aldosteronu oraz wchłanianie zwrotne sodu i wody, a mechanizmy kompensacyjne stają się początkiem błędnego koła. Retencja sodu i wody powoduje narastanie obrzęków i nasilenie objawów niewydolności serca, a ponadto pogarsza GFR w mechanizmie wzrostu ciśnienia w układzie żylnym i spadku ciśnienia filtracyjnego. Nadmierna aktywacja układów SNS i RAAS wywiera bezpośredni niekorzystny wpływ na nerki i serce, prowadząc do nieodwracalnych zmian strukturalnych, w tym do nasilenia apoptozy, uszkodzenia ścian naczyń i włóknienia [4].

Warto również pamiętać o specyfice unaczynienia nerki, w której tętniczka doprowadzająca rozgałęzia się na naczynia włosowate kłębuszka, tworząc sieć dziwną, kończąca się w tętnicy odprowadzającej, która doprowadza krew do kanalików tego samego nefronu. Uszkodzenie naczyń kłębuszka oznacza niedokrwienie dystalnej części nefronu i dysfunkcję cewek, a zniszczenie i zatkanie kanalików nerkowych spowoduje zaleganie moczu pierwotnego i zahamowanie filtracji w kłębuszku. W ten sposób, niezależnie od miejsca pierwotnego uszkodzenia, wyłączana jest funkcja całego nefronu.

Najczęściej stosowanym laboratoryjnym wykładnikiem obniżenia czynności wydalniczej nerek jest wzrost stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

Diagnostyka zespołu sercowo-nerkowego

W populacji chorych z niewydolnością serca ważna jest identyfikacja pacjentów z większym ryzykiem pogorszenia funkcji nerek. Ocenę należy rozpocząć od wywiadu, który dostarczy informacji o ilości przyjmowanych płynów i soli, o stosowanych lekach i ich dawkach, o przebytych lub współistniejących chorobach (m.in. choroby układułowe, cukrzyca) oraz o innych dolegliwościach. W rutynowym badaniu podmiotowym należy ocenić masę ciała, ciśnienie tętnicze oraz nawodnienie. Ocenę funkcji nerek uzupełniają proste badania dodatkowe: stężenie w surowicy elektrolitów, mocznika, kreatyniny z oszacowaniem wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) i badanie ogólne moczu.

Kreatynina jest produktem metabolizmu pochodzącej z mięśni szkieletowych kreatyny. W kłębuszku nerkowym swobodnie przechodzi do moczu pierwotnego. W niewielkim stopniu jest też wydzielana przez komórki kanalików bliższych. Wytwarzanie kreatyniny zależy od wielu czynników: wieku, płci, rasy, zawartości mięsa w diecie oraz od masy mięśniowej. Produkcja kreatyniny jest większa u mężczyzn, osób rasy czarnej, z rozwiniętą tkanką mięśniową oraz spożywających dużo mięsa. W przebiegu chorób przewlekłych (w tym również w niewydolności serca) często dochodzi do zmniejszenia masy mięśniowej, czego odzwierciedleniem jest zmniejszenie produkcji i stężenia kreatyniny w osoczu, co niekiedy może być mylnie interpretowane jako poprawa funkcji nerek. Prawidłowa wartość kreatyniny nie wyklucza zatem upośledzonej funkcji nerek, a posługiwanie się samą wartością stężenia kreatyniny może być obarczone sporym błędem. Szczególnie dotyczy to osób starszych, wyniszczonych, z małą masą mięśniową, u których stężenie kreatyniny jest stosunkowo niskie, a czynność nerek już może być upośledzona. Natomiast warto zauważyć, iż w powszechnie używanych wzorach szacujących GFR (tab. 1) główną zmienną jest właśnie stężenie kreatyniny w surowicy, więc wydaje się ona dość dobrym parametrem do monitorowania zmian funkcji nerek w czasie.

TABELA 1 Wzory do przybliżonej oceny GFR*

Klirens kreatyniny (ml/min)	$\text{Kreatynina}_{\text{mocz}} \times \text{Objętość moczu}_{\text{dobowa}} / (1440 \text{ min} \times \text{kreatynina}_{\text{surowica}})$
Klirens kreatyniny wg Cockrofta-Goulta (ml/min)	$(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała} / (72 \times \text{kreatynina}_{\text{surowica}}) \times 0,85$ (dla kobiet)
Uproszczony wzór MDRD, sMDRD, (ml/min/1,73m ²)	$186 \times (\text{kreatynina}_{\text{surowica}})^{-1,154} \times (\text{wiek})^{-0,203} \times 0,742$ (dla kobiet) $\times 1,212$ (dla rasy czarnej)
MDRD (ml/min/1,73m ²)	$170 \times (\text{kreatynina}_{\text{surowica}})^{-0,999} \times (\text{wiek})^{-0,176} \times 0,762$ (dla kobiet) $\times 1,18$ (dla rasy czarnej) $\times (\text{mocznik})^{-0,170} \times (\text{albuminy})^{0,318}$

*Stężenia w mg/dl.

Za najlepszy wykładnik czynności nerek uznawany jest wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR). Przesączanie kłębuszkowe jest to objętość osocza, przefiltrowana w kłębuszkach nerkowych w jednostce czasu. GFR mierzy się, oznaczając klirens nerkowy, czyli objętość osocza, jaką nerki całkowicie oczyszczają z określonej substancji w ciągu jednej minuty. Złotym standardem jest pomiar klirensu substancji egzogennej – inuliny. Jest to substancja, która po podaniu do organizmu i całkowitym swobodnym przesączeniu w kłębuszkach nerkowych, nie ulega reabsorpcji i wydzielaniu przez cewki, ponadto jest nieaktywna biologicznie. Oznacza to, że cała przesączona ilość trafia do moczu i może być w nim zmierzona. Klirens inuliny jest równy GFR, bo objętość osocza oczyszczonego z inuliny jest równa objętości osocza przesączonego w tym samym czasie. Pomiar klirensu tego markera jest jednak złożony, czasochłonny i kosztowny, więc nie jest stosowany w codziennej praktyce. Prostsza i dostępną metodą jest pomiar klirensu endogennej kreatyniny, substancji produkowanej przez organizm. Do jego obliczenia potrzebne jest przeprowadzenie dobowej zbiórki moczu, oznaczenie stężenia kreatyniny w tej zbiórce oraz stężenia kreatyniny w osoczu (tab. 1). Jak wspomniano, kreatynina jest dodatkowo aktywnie wydzielana przez komórki kanalików nerkowych. W warunkach prawidłowych nie ma to większego znaczenia klinicznego, ale przy znacznie zmniejszonej filtracji (w przewlekłej chorobie nerek) udział frakcji wydzielanej rośnie. Oznacza to, że klirens nerkowy kreatyniny jest większy niż przesączanie kłębuszkowe, a oszacowany GFR (eGFR) jest fałszywie zawyżony. Dobowa zbiórka moczu jest procedurą uciążliwą i wrażliwą na błędy, więc w praktyce klinicznej do przybliżonej oceny GFR częściej stosuje się wzory. Ich podstawową zmienną jest stężenie kreatyniny w surowicy. Powszechnie wykorzystywane są dwa równania: równanie Cockrofta-Goultta (C-G), które zostało opracowane do wyliczania klirensu endogennej kreatyniny, oraz uproszczona forma Modification of Diet in Renal Disease (sMDRD), dzięki któremu można oszacować wartość filtracji kłębuszkowej [5,6]. Ich wzory podano w tabeli 1. Wzory do obliczania eGFR, poza stężeniem kreatyniny, uwzględniają takie zmienne, jak: wiek, płeć, rasa, masa ciała, i pozwalają na pokonanie ograniczeń stosowania samego stężenia kreatyniny w surowicy. Wyniki badań przemawiają za równaniem MDRD jako dokładniejszym od C-G u osób starszych lub otyłych [7]. Smilde i wsp. wykazali, że u osób z niewydolnością serca formuła MDRD cechuje się lepszą wartością prognozytyczną od wzoru C-G w przewidywaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych [8]. Z drugiej strony, klirens kreatyniny wyliczany ze wzoru C-G jest powszechnie wykorzystywany w badaniach farmakokinetyki leków. Powinien w praktyce być preferowany przy obliczeniach, gdy z powodu pogorszenia funkcji nerek wymagana jest modyfikacja dawki leku.

Prawidłowe wartości GFR wynoszą ok. 120-130 ml/min/1,73m². Wartości średnie obniżają się z wiekiem. Upośledzenie czynności nerek, definiowane jako zmniej-

szenie GFR $<90\text{ml/min/1,73 m}^2$, utrzymujące się co najmniej przez 3 miesiące, przemawia za przewlekłą niewydolnością nerek. Według kryteriów Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) odpowiada to II stadium przewlekłej choroby nerek. Zmniejszenie GFR $<60\text{ ml/min/1,73 m}^2$ kwalifikuje PChN jako stadium III (najczęściej używane w piśmiennictwie kryterium przewlekłej niewydolności nerek), poniżej $30\text{ ml/min/1,73 m}^2$ – stadium IV, a poniżej $15\text{ ml/min/1,73 m}^2$ jako stadium V [3].

Mocznik stanowi końcowy produkt przemian białkowych w wątrobie. Wydalany jest przede wszystkim przez nerki. Stężenie mocznika w surowicy zależy od diety, nasilenia katabolizmu endogennych białek, jak również stymulacji resorpcji zwrotnej wody w nerkach. Zatrzymanie sodu i wody przez nerki w wyniku aktywacji SNS, RAAS i wydzielania wazopresyny, występujące w przebiegu niewydolności serca, indukują zwiększoną reabsorpcję mocznika w cewkach nerkowych, przez co stężenie mocznika w surowicy może wzrastać nieproporcjonalnie do wzrostu stężenia kreatyniny. Dlatego też oznaczanie mocznika ma szczególne uzasadnienie u pacjentów z niewydolnością serca, u których do pewnego stopnia może służyć za wykładnik aktywacji niekorzystnych mechanizmów neurohumoralnych [9]. Ponadto ocena stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy ma szczególne znaczenie przy wykrywaniu niewydolności przednerkowej, dla której charakterystyczny jest wzrost stosunku mocznik/kreatynina powyżej 40:1. Podobną sytuację stosunkowo często spotyka się podczas dekompensacji niewydolności serca [10].

Do praktyki klinicznej zaczynają powoli wchodzić nowe, bardziej czułe biomarkery funkcji nerek, takie jak cystatyna C, markery uszkodzenia cewek nerkowych: Kim-1, NGAL.

Cystatyna C jest małym nieglikowanym białkiem, swobodnie filtrowanym w kłębuszkach nerkowych. Po przesączeniu jest ona zwrotnie wchłaniana i degradowana przez komórki nabłonka kanalikowego, dlatego jej stężenie we krwi zależy głównie od sprawności filtracyjnej nerek. Stężenie cystatyny C wydaje się niezależne od masy mięśniowej i rodzaju diety. Z procesów pozanerkowych na jej stężenie wpływają choroby tarczycy. Przeprowadzone w ostatnich latach badania wskazują, że cystatyna C jest dobrym wskaźnikiem wczesnych stadiów uszkodzenia nerek i może być lepszym czynnikiem predykcyjnym zdarzeń sercowo-naczyniowych niż GFR szacowany za pomocą stężenia kreatyniny w surowicy [11]. Stężenie cystatyny C w surowicy wzrasta przy spadku GFR do $80\text{-}60\text{ ml/min}$.

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), czyli lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą, jest białkiem związanym z odpornością nieswoistą. Po wydzieleniu przez aktywowane neutrofile bierze udział w obniżeniu lokalnego stężenia wolnych jonów żelazowych, niezbędnych do rozwoju bakterii. NGAL jest niewielkim białkiem odpornym na proteolizę, przechodzącym do moczu pierwotnego, lecz wchłanianym zwrotnie w kanalik bliższym. Natychmiast po zadziałaniu bodźców uszkadza-

jących dochodzi do jego produkcji w kanaliku dalszym. Pojawienie się NGAL w moczu, które można zaobserwować już 2 godziny od uszkodzenia nerek, wynika zarówno ze zwiększonej produkcji, jak i zmniejszonej resorpcji zwrotnej w kanaliku proksymalnym. Również wzrost stężenia NGAL w osoczu świadczy o uszkodzeniu nerek, jednak narasta on wolniej i jest mniej swoisty. Dla kardiologa ocena stężenia NGAL w moczu może stanowić w przyszłości doskonały wczesny marker upośledzenia funkcji nerek, na długo przed wzrostem stężenia klasycznych markerów, takich jak mocznik czy kreatynina. W ostrej niewydolności serca ma szansę stać się wskaźnikiem, który będzie zapobiegał nadmiernemu obciążeniu lekami diuretycznymi i wynikającej stąd przednerkowej niewydolności nerek. Choć badania nadal trwają, można spodziewać się wejścia NGAL do praktyki klinicznej już w najbliższych latach.

Badanie moczu jest cennym uzupełnieniem badań krwi. Zawiera wiele informacji, świadczących o uszkodzeniu strukturalnym nerek, jak nieprawidłowa gęstość względna, erytrocyty, wałeczki, białko. Wykazano, że obecność albuminurii, czyli wydalanie 30-300 mg albumin na dobę, 4-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju niewydolności serca [12]. W przypadkowej próbce moczu równie cenne może być oznaczenie stosunku stężenia albuminy do kreatyniny. Za wynik nieprawidłowy, równoznaczny z mikroalbuminurią, uznaje się wartość 30-300 mg/g. Jest to jedna z metod w badaniach przesiewowych uszkodzenia nerek u chorych na cukrzycę i z nadciśnieniem tętniczym.

Rokowanie w zespole sercowo-nerkowym

Wykazano, iż u chorych hospitalizowanych z powodu niewydolności serca do czynników niekorzystnych rokowniczo należą zarówno obniżona filtracja kłębuszkowa przy przyjęciu do szpitala, jak i pogarszanie funkcji nerek w trakcie hospitalizacji (WRF). Obniżenie eGFR <60 ml/min/1,73 m² jest czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. W obserwacji chorych z NS przeprowadzonej przez Hillage i wsp. wielkość eGFR okazała się najsilniejszym czynnikiem ryzyka zgonu, obok klasy wg NYHA i niestosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I), niezależnie od wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) [13].

Pogorszenie funkcji nerek u pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca jest częstsze u osób starszych, przyjmujących diuretyki, z obecnym wcześniej upośledzeniem funkcji nerek, z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, niedokrwistością, z większym klinicznym zaawansowaniem (niższa LVEF, wyższa klasa wg NYHA) oraz dłuższym czasem trwania niewydolności serca, obecnością miażdżycy, z wyższym stężeniem kwasu moczowego w surowicy [14-17]. W powyższych badaniach za objaw pogarszającej się funkcji nerek przyjmowano najczęściej wzrost stężenia kreatyniny >25% w stosunku do wartości wyjściowej (przy przyjęciu), lub jako bezwzględny wzrost o >0,3 mg/dl. Szeroko stosowane są również kryteria

RIFLE, w których za ryzyko uszkodzenia uznawany jest wzrost stężenia kreatyniny o >0,5 mg/dl lub spadek GFR o >25% wartości wyjściowej [2]. W analizie rejestru OPTIMIZE-HF wykazano, że wyższe stężenie kreatyniny przy przyjęciu oraz przy wypisie ze szpitala zwiększało ryzyko zgonu lub ponownej hospitalizacji z ok. 25% wzrostem ryzyka na każdy 1 mg/dl do wartości 4 mg/dl [18].

Niekorzystne rokowanie w zespole sercowo-nerkowym można tłumaczyć różnie. Przy wzroście stężenia kreatyniny zwiększa się ryzyko, że lekarz zrezygnuje z podawania leków o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie: ACE-I, antagonistów receptora dla angiotensyny II (ARB) i antagonistów aldosteronu. U tych pacjentów wzrasta też ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Upośledzenie funkcji nerek jest po części wskaźnikiem zaawansowanej, uogólnionej choroby układu naczyniowego – miażdżycy lub nadciśnienia, które uszkadzają zarówno serce, jak i nerki. Chorzy z zespołem sercowo-nerkowym (CRS) częściej są przewodnieni i stwierdza się u nich oporność na diuretyki, co pogarsza przebieg niewydolności serca. Zaburzenia elektrolitowe będące powodem groźnych zaburzeń rytmu i przewodnictwa mogą być skutkiem dysfunkcji nerek, ale również stosowania diuretyków i leków hamujących RAAS (warto pamiętać, iż do tej kategorii w pewnym sensie zaliczać można również beta-adrenolityki). W późniejszych stadiach przewlekłej choroby nerek wśród pacjentów z niewydolnością serca udział w pogorszeniu przebiegu choroby mogą mieć zaburzenia metabolizmu wapnia, fosforanów, zwiększona gotowość prozakrzepowa, hiperhomocysteinemia czy rozwój tzw. kardiomiopatii mocznicowej [13].

Leczenie

Poszukiwanie oraz podtrzymywanie mechanizmów pozwalających zachować prawidłowe GFR ma zasadnicze znaczenie dla leczenia pacjentów z niewydolnością serca. Niestety dane na temat leczenia osób ze współistniejącą niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek są ograniczone, gdyż takich chorych wyłączano z wielu dużych badań klinicznych. Lekarz prowadzący takiego chorego powinien mieć świadomość zagrożeń wynikających z upośledzonej funkcji nerek i wyważyć, czy pogorszenie to wynika z zaburzeń hemodynamicznych czy z działania nefrotoksycznego stosowanych leków. Warto znać zasady prowadzenia terapii podstawowymi grupami leków, które mogą upośledzać czynność nerek: ACE-I, ARB, antagonistami aldosteronu i diuretykami. Zalecenia ESC ujęto w tabeli 2.

Leki moczopędne są podstawową terapią u chorych z niewydolnością serca i cechami przewodnienia. Intensywność odwadniania zależy od stanu chorego, wyjściowego przewodnienia, ilości wydalanego moczu i czynności nerek. Pętlowe leki moczopędne, jako grupę najsilniej działającą, zaleca się stosować u chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością serca, zaczynając

TABELA 2 Zalecenia ESC dotyczące leczenia farmakologicznego NS, uwzględniające zasady stosowania leków o niekorzystnym wpływie na czynność nerek

Grupa leków	Przeciwwskazania	Monitorowanie czynności nerek i stężenia elektrolitów	Postępowanie w przypadku pogorszenia czynności nerek podczas leczenia
ACE-I i ARB	K ⁺ >5 mmol/l Kreatynina >2,5 mg/dl (220 μmol/l)	Po rozpoczęciu leczenia – przez 1-2 tygodnie Przy zwiększaniu dawki – po 1 i 4 tygodniach Po osiągnięciu dawki podtrzymującej – po 1, 3, i 6 miesiącach, potem co 6 miesięcy	Wzrost stężenia kreatyniny do 150% wartości wyjściowej lub do 3 mg/dl (265 μmol/l) – akceptowalny Kreatynina 3-3,5 mg/dl (265-310 μmol/l) – zmniejszyć dawkę o połowę Kreatynina >3,5 mg/dl (310 μmol/l) – odstawić lek Dokładnie monitorować czynność nerek i stężenie potasu!
Antagoniści aldosteronu	K ⁺ >5 mmol/l Kreatynina >2,5 mg/dl (220 μmol/l)	Po rozpoczęciu leczenia – w 1 i 4 tygodniu Przy zwiększaniu dawki – po 1 i 4 tygodniach Po osiągnięciu dawki podtrzymującej – po 1, 2, 3, i 6 miesiącach, potem co 6 miesięcy	Kreatynina >2,5 mg/dl (220 μmol/l) – zmniejszyć dawkę Kreatynina >3,5 mg/dl (310 μmol/l) – odstawić lek Dokładnie monitorować czynność nerek i stężenie potasu!
Leki moczopędne: diuretyki pętłowe i tiazydowe	Diuretyk tiazydowy: gdy eGFR <30 ml/min, z wyjątkiem jednoczesnego stosowania z diuretykiem pętlowym	Regularne i zindywidualizowane Szczególna ostrożność i monitorowanie przy połączeniu diuretyku pętlowego i tiazydowego	Badanie pod kątem hipowolemii Wykluczenie udziału innych leków nefrotoksycznych, szczególnie NLPZ Wstrzymanie podawania antagonisty aldosteronu Odstawienie tiazydu, gdy stosowano łącznie z diuretykiem pętlowym Rozważenie zmniejszenia dawki ACE-I lub ARB Rozważenie zastosowania ultrafiltracji

od małych dawek. Przy optymalizacji leczenia odwadniającego lepiej jest zwiększyć dwukrotnie dawkę leku, a następnie stosować dwie dawki oddzielnie, szczególnie po przekroczeniu 160 mg/24 h furosemidu. Podczas zmniejszania przewodnienia u chorych z niewydolnością serca dużą rolę wspomagającą mają metody niefarmakologiczne, jak ograniczenie podaży płynów do ok. 1,5 l na dobę i ograniczenie przyjmowania sodu poniżej 2 g na dobę.

W sytuacji, gdy mimo modyfikacji leczenia, ograniczenia podaży płynów i sodu, ale przy stosunkowo zachowanej funkcji nerek (eGFR >30 ml/min), nie uzyskuje się wystarczającego działania diuretycznego, mówi o oporności na leki moczopędne. Przyczyn tego stanu może być kilka: mały rzut serca upośledzający perfuzję nerkową, zaburzenia wchłaniania, przerost cewek dystalnych, aktywacja neurohormonalna, hipalbuminemia etc. Przy upośledzonej filtracji skuteczność diuretyków spada. Lek moczopędny, aby wywołać efekt diuretyczny, musi zadziałać od strony wnętrza cewki nerkowej w odpowiednim terapeutycznym stężeniu. Gdy GFR spada, filtrowane jest mniej leku. Z tego względu przy dysfunkcji nerek może być konieczne zwiększenie dawki diurety-

ku do uzyskania pożądanego rezultatu. Diuretyki pętłowe upośledzają wchłanianie zwrotne sodu i chloru w pętli Henlego, przez co zwiększa się napływ tych jonów do kanałika dystalnego oraz obniża się ciśnienie osmotyczne w części rdzeniowej nerki. Zmiana to równowagę osmotyczną w tym obszarze: zamiast do wchłaniania, dochodzi do wydzielania wody do moczu. Podczas przewlekłego przyjmowania diuretyków i przez to utrzymującym się zwiększonym napływie sodu i chloru do kanałika dystalnego – kanaliki dystalne przerastają w celu zwiększenia wchłaniania zwrotnego chlorku sodu. W rezultacie osłabia to wpływ natriuretyczny pętlowego leku moczopędnego [19]. Na osłabienie skuteczności działania diuretyków mogą także wpływać zaburzenia wchłaniania. W zaawansowanej NS, z uwagi na zastój żylny w łożysku naczyniowym jelit, wchłanianie diuretyków z przewodu pokarmowego jest wolniejsze i rozpoczyna się później.

W przypadku niedostatecznej odpowiedzi lub oporności na leki moczopędne można rozważyć połączenie diuretyku pętlowego z tiazydem, spironolaktonem albo zastąpienie furosemidu torasemidem lub bumetanidem. Połączenie diuretyku pętlowego z tiazydem – leków o dwóch odmiennych mechanizmach działania, nasila

efekt natriuretyczny i diuretyczny. Torasemid, w porównaniu do innych leków swojej grupy, może być skuteczniejszy [20]. Cechuje się również dłuższym okresem półtrwania i lepszą biodostępnością, dlatego wywołuje skuteczniejszą reakcję moczopędną.

W zaawansowanych stadiach niewydolności serca stosowanie furosemidu w ciągłym wlewie dożylnym (5-20 mg/h) może być bezpieczniejsze i korzystniejsze dla chorego niż wielokrotne bolusy, nie ma jednak silnych zaleceń dla tej metody z uwagi na małą liczbę badań [21]. Czasem przełamanie oporności i poprawę diurezy można osiągnąć równoczesnym wlewem furosemidu i małej objętości roztworu stężonego NaCl (1,4-4,6% w zależności od stężenia sodu w surowicy) [22]. Metoda ta, mimo kontrowersji, może być skuteczna tylko w pewnej grupie chorych z zaawansowaną niewydolnością serca, którzy cechują się małą diurezą i natriurezą, stężeniem kreatyniny poniżej 2 mg/dl i mocznika nieprzekraczającym 60 mg/dl [22].

Przy pogorszeniu czynności nerek (GFR <30 ml/min) należy odstawić diuretyk tiazydowy, zrewidować stosowanie innych leków nefrotoksycznych, w tym niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a także, szczególnie przy forsowaniu diurezy, dokładnie ocenić stan wolemii pacjenta. Utrzymywanie dużej wymuszonej diurezy może w krótkim czasie doprowadzić do nadmiernego zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej, a w konsekwencji do spadku obciążenia wstępnego i rzutu serca, co pogarsza czynność nerek i serca. Wynikiem tego będzie hipotonia ortostatyczna i ostra przednerkowa niewydolność nerek wyrażająca się wzrostem stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy. Może to rzutować na terapię lekami o udowodnionym korzystnym prognostycznie działaniu: ACE-I, spironolaktonem czy beta-adrenolitykami, które w tej sytuacji są stosowane rzadziej lub w zbyt małych dawkach.

Stosowanie diuretyków wymaga zatem dużej czujności i rozważa. Aby chronić czynność nerek, należy nie dopuszczać do nadmiernej diurezy i stosować dawki najmniejsze skuteczne w utrzymywaniu osiągniętej normowolemii. Z drugiej strony pacjent z zaawansowaną niewydolnością serca musi przyjmować diuretyki w sposób ciągły, a ich długotrwałe stosowanie może prowadzić do wtórnej oporności. Dlatego należy unikać stosowania diuretyków u chorych w stanie euwolemii.

W zaawansowanej niewydolności serca, jeśli działanie diuretyków jest nieskuteczne, dobrą alternatywą jest ultrafiltracja żyłno-żylna. Metodę tę zaleca się u chorych niewymagających leczenia inotropowego, ze stężeniem kreatyniny nieprzekraczającym 3 mg/dl i hematokrytem <45%. Dowiedziono, że ultrafiltracja skuteczniej niż leki moczopędne łagodzi objawy kliniczne, pozwala na większe usunięcie nadmiaru płynów [23], w dalszej obserwacji zmniejsza częstość hospitalizacji, brakuje jednak jednoznacznych dowodów jej wpływu na śmiertelność. Ponadto zastosowanie ultrafiltracji u pacjentów z niewydolnością serca może spowodować przełamanie oporności na diuretyki [24].

Inhibitory konwertazy angiotensyny stanowią standard terapii u chorych z LVEF ≤40%, niezależnie od ob-

jawów klinicznych. Oprócz udowodnionych korzystnych działań na układ krążenia, w obserwacji długoterminowej ACE-I wykazują działanie nefroprotecyjne i przyczyniają się do spowolnienia procesu uszkodzenia nerek. Powinno się dążyć do osiągnięcia dużych dawek, stosowanych w dużych randomizowanych badaniach klinicznych. W badaniu ATLAS wykazano, że nawet duże dawki ACE-I nie zwiększają częstości powikłań nefrologicznych [25]. Niewielki wzrost stężenia mocznika i kreatyniny, po włączeniu ACE-I, jest normalną hemodynamiczną reakcją na zahamowanie działania angiotensyny II, co powoduje obniżenie ciśnienia perfuzyjnego nerek i zmniejszenie napięcia tętniczek odprowadzających. W konsekwencji zmniejsza się, zazwyczaj przejściowo, GFR. Według wytycznych akceptowalny jest wzrost stężenia kreatyniny do 50% wartości wyjściowej lub bezwzględnej wartości 3 mg/dl. Jeśli stężenie kreatyniny nie stabilizuje się i szybko narasta, nawet mimo modyfikacji dawki ACE-I, warto rozważyć inne przyczyny pogorszenia funkcji nerek, takie jak zwężenie tętnicy nerkowej. Należy też pamiętać o tym, aby unikać rozpoczęcia terapii ACE-I u chorych odwodnionych. Takie postępowanie chroni przed wystąpieniem nadmiernej hipotonii z upośledzeniem funkcji nerek. Optymalizacja leczenia ACE-I i beta-adrenolitykiem często pozwala na dalszą redukcję dawek diuretyków, a nawet ich odstawienie.

Inhibitory receptora dla angiotensyny (ARB) są wskazane u chorych z LVEF $\leq 40\%$ lub jako alternatywa w przypadku nietolerancji ACE-I, manifestującej się kaszlem. W wytycznych ESC istnieje też zalecenie włączenia ARB u chorych, którzy mimo optymalnego leczenia ACE-I i beta-adrenolitykiem nadal prezentują objawy niewydolności serca. Terapia łączona ARB i ACE-I zwiększa jednak ryzyko powikłań nerkowych i w perspektywie badania ONTARGET powinna być prowadzona ze szczególną ostrożnością.

W ostatnich latach poszukiwania nowych metod farmakologicznych zaowocowały obiecującymi odkryciami, które jednak nie weszły szeroko do praktyki klinicznej. Warto zwrócić uwagę na badania z zastosowaniem ludzkiego rekombinowanego peptydu natriuretycznego typu B (nesiritid), antagonistów receptorów dla adenozyliny (rolofilina) i antagonistów receptorów dla wazopresyny (tolwaptan) [26-28].

Wykazano, że nesiritid u chorych w ostrej zdekompensovanej niewydolności serca powodował poprawę parametrów hemodynamicznych, wpływając na spadek ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej, spadek średniego ciśnienia tętniczego i wzrost rzutu serca [26]. Z uwagi na silne działanie wazodylatacyjne po jego zastosowaniu częściej obserwowano objawową hipotonię, pogorszenie czynności nerek, a nawet zwiększoną śmiertelność [27]. Obiecujące są natomiast wstępne badania postaci podskórnej i doustnej nesiritidu u chorych ze stabilną NS, do stosowania w warunkach domowych.

Tolwaptan, wybiórczy antagonist receptoru V_2 dla wazopresyny, hamuje w budowywanie akwaporyn do błon komórkowych cewek zbiorczych i wchłanianie zwrotne wody, przeciwdziałając zatrzymaniu wody w ustroju.

U chorych z niewydolnością serca tolwaptan przyczyniał się do zwiększenia diurezy dobowej i zmniejszenia masy ciała. Odnotowano jednak większą częstość nagłych zgonów w grupie otrzymującej lek, dlatego nie jest szeroko stosowany w tej grupie pacjentów [28].

Rolofilina to selektywny antagonist receptoru A_1 dla adenozyliny, wzmagający diurezę przez hamowanie reabsorpcji sodu w cewce bliższej nefronu. Lek ten zapobiega także zależnemu od adenozyliny skurczowi tętniczek doprowadzających, co prowadzi do zwiększenia przepływu nerkowego i filtracji kłębuszkowej. Niestety, również wyniki badania PROTECT nie spełniły pokładanych w nim oczekiwań. Zastosowanie rolofiliny nie wiązało się z poprawą hemodynamiczną, a nawet częściej obserwowano pogorszenie funkcji nerek w grupie otrzymującej substancję badaną [29].

Przewlekła niewydolność serca i przewlekła choroba nerek to dwie choroby postępujące, które często współistnieją. Ochrona układu sercowo-naczyniowego i ochrona przed pogorszeniem czynności nerek powinny być zawsze traktowane jak jedność. Niezbędne jest zatem, aby w populacji chorych z niewydolnością serca zidentyfikować pacjentów z większym ryzykiem rozwoju niewydolności nerek, regularnie kontrolować parametry nerkowe i rozważyć prowadzić leczenie. Działania zmierzające do zahamowania postępu upośledzenia filtracji nerkowej mają kluczowe znaczenie w poprawie rokowania pacjentów z niewydolnością serca.

Piśmiennictwo:

1. Ronco C, Chionh CY, Haapio M, et al.: The cardiorenal syndrome. *Blood Purif* 2009, 27: 114-26.
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al.: Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004, 8: R204-R212.
3. NKF K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002, 39 (supl. 1): S1-S266.
4. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al.: The severe cardiorenal syndrome: „Guyton revisited”. *Eur Heart J* 2005, 26: 11-17.
5. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976, 16: 31-41.
6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999, 130: 461-470.
7. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, et al.: Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16: 763-773.
8. Smilde TD, van Veldhuisen DJ, Navis G, et al.: Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Circulation* 2006, 114 (15): 1572-80.
9. Kaminski K, Goode KM, Zhang J, Clark AL, Cleland JGF: The effect of transient changes in laboratory parameters on distant mortality of patients hospitalized for heart failure. *Eur Heart J* 2009, 30: 139.
10. Francis GS: Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001, 110 Suppl 7A: 37S-46S.
11. Jernberg T, Lindahl B, James S, et al.: Cystatin C a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-eleva-

- tion acute coronary syndrome. *Circulation* 2004, 110: 2342-2348.
12. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, et al.: Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51: 1775-1783.
 13. Hillage HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al.: Renal function, neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000, 102: 681-689.
 14. De Silva R, Nikitin NP, Witte KKA, et al.: Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J* 2006, 27: 569-581.
 15. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, et al.: Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail* 2003, 9: 13-25.
 16. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al.: Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43: 61-67.
 17. Damman K, Navis G, Voors AA, et al.: Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007, 13: 599-609.
 18. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, et al.: Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2008, 156: 662-73.
 19. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ: Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int* 1989, 36: 682-689.
 20. Muller K, Gamba G, Jaquet F, et al.: Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail* 2003, 5 (6): 793-801.
 21. Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FE: Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, (20): CD003178.
 22. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, et al.: Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion on comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000, 2: 305-313.
 23. Jaski BE, Ha J, Dentys BG, et al.: Peripherally inserted venous ultrafiltration for rapid treatment of volume overloaded patients. *J Card Fail* 2003, 9: 227-231.
 24. Marenzi G, Grazi S, Giraldi F, et al.: Interrelation of humoral factors, hemodynamics, and fluid and salt metabolism in congestive heart failure: effects of extracorporeal ultrafiltration. *Am J Med* 1993, 94: 49-56.
 25. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al.: Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999, 100: 2312-8.
 26. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al.: Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000, 343: 246-253.
 27. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, et al.: Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005, 293: 1900-1905.
 28. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al.: Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 291: 1963-1971.
 29. <http://www.escardio.org/congresses/esc-2009/congress-reports/Pages/708003-708004-metra-jessup.aspx>