

MULTIDISCIPLINÁRNÍ PŘÍSTUP V PÉČI O NEMOCNÉ S KARDIORENÁLNÍM SELHÁNÍM

MUDr. Filip Málek, MUDr. Martin Havrda

I. interní klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

Renální insuficience se vyskytuje u nemocných s chronickým srdečním selháním častěji než u obecné populace a u nemocných se srdečním onemocněním a normální funkcí levé komory.

Selhání ledvinových funkcí je také u pacientů se srdečním selháním významným rizikovým faktorem mortality. Koexistence srdečního selhání a renální insuficience má velmi špatnou prognózu. Někteří autoři označují toto spojení jako kardiorenální syndrom. Péče o nemocné se současnou srdeční a renální insuficiencí vyžaduje multidisciplinární přístup založený na spolupráci nefrologa a kardiologa. První výsledky specializované ambulance ukazují, že tento přístup založený na aplikaci posledních vědeckých poznatků s použitím moderní agresivní farmakoterapie je spojen v krátkém časovém horizontu s klinickým a hemodynamickým zlepšením nemocných s kardiorenálním syndromem bez významného zhoršení ledvinových funkcí.

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin, chronické srdeční selhání, specializovaná ambulance.

MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE MANAGEMENT OF THE PATIENTS WITH THE CARDIORENAL FAILURE – FIRST EXPERIENCE

Renal impairment is identified in the patients with chronic heart failure more often than in general population and than in the subjects with heart disease and preserved left ventricular function. Presence of chronic kidney disease is also an important risk factor of death in the patients with heart failure. Co-existence of heart failure and renal impairment has a bad prognosis. Some authors name this connection as a cardiorenal syndrome. Management of the patients with both heart failure and renal impairment requires the multidisciplinary approach based on the co-operation of cardiologist-heart failure specialist and nephrologist. Preliminary data from the specialized tertiary care outpatient clinic show, that this approach based on an aggressive medical therapy is in the patients with severe cardiorenal syndrome associated with the clinical and haemodynamic improvement without significant decrease in the kidney function during short term follow-up.

Key words: chronic kidney disease, chronic heart failure, specialized out-patient clinic.

Interní Med. 2006; 11: 499–501

Úvod

Na stoupajícím výskytu renální insuficience v populaci se kromě stárnutí populace podílejí paradoxně i pokroky ve farmakoterapii a nefarmakologické léčbě pacientů s kardiovaskulárními onemocněními. Akutní koronární syndromy přezívá stále větší počet i polymorbidních nemocných s multiorgánovým postižením včetně nemocných s arteriální hypertenzí a diabetes mellitus, významnými rizikovými faktory vzniku a progresu renální insuficience. Kardiovaskulární mortalita a morbidita je u pacientů, kteří se dostanou do konečného stadia renálního selhání (end-stage renal disease - ESRD), velmi vysoká. Více než 43 % ze všech úmrtí u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění je způsobeno kardiovaskulárními příčinami. Úmrtí na vaskulární onemocnění je u pacientů s chronickou renální insuficiencí deset až dvacetkrát častější než u obecné populace (11). Velmi vysoká je i kardiovaskulární morbidita u pacientů s ESRD. Odhaduje se, že až 75 % nemocných s ESRD má srdeční hypertrofii a přibližně 40 % pacientů má významné postižení věnčitých tepen a ischemickou chorobu srdeční. Riziko kardiovaskulární morbidity a mortality je však vysoké ve všech stadiích chronického onemocnění ledvin. Kromě tradičních rizikových faktorů, které jsou společné pro chronickou renální insuficienci a srdeční a cévní onemocnění, jako je

hypertenze, diabetes mellitus a dyslipidemie, se na riziku vzniku kardiovaskulárních onemocnění zřejmě podílejí i faktory spojené se selháním ledvinových funkcí: renální anémie a poruchy kalcio-fosfátového metabolismu (27).

Je známo, že i mírný pokles renálních funkcí je spojen s významným vzestupem kardiovaskulárního rizika (4, 12). V současné době máme dostatečné množství důkazů pro to, že vzestup koncentrace kreatininu, mírný pokles glomerulární filtrace a přítomnost proteinurie jsou významnými a nezávislými rizikovými faktory vzniku kardiovaskulárních onemocnění (28). Porucha renálních funkcí je negativním prognostickým faktorem u pacientů s akutními koronárními syndromy, u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci a chirurgickou revascularizaci myokardu (2, 13, 25).

Renální insuficience a srdeční selhání

Renální insuficience je významným rizikovým faktorem mortality u pacientů se srdečním selháním (19). Výskyt srdečního selhání je v inverzní korelaci s glomerulární filtrací (15). Renální insuficience se vyskytuje u pacientů s chronickým srdečním selháním častěji než u nemocných s normální srdeční funkcí (10). Vztah mezi stupněm renální insuficience a rizikem úmrtí u pacientů s chronickým srdečním

selháním byl sledován v řadě studií, pozornost zasluhuje práce Hillegeho a spolupracovníků (16). Studie zahrnovala 1906 pacientů s pokročilým chronickým srdečním selháním funkční klasifikace podle New York Heart Association (NYHA) III/IV, s významnou systolickou dysfunkcí levé komory s ejekční frakcí $\leq 35\%$. Průměrná glomerulární filtrace (GFR) souboru hodnocená podle rovnice Cockcroft-Gaulta (7) byla 62,9 ml/min. Bazální GFR se ukázala být nejvýznamnějším prediktorem mortality, následovala funkční třída NYHA a používání inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI). Pacienti v nejnižší kvartile GFR (< 44 ml/min.) měli téměř třikrát vyšší riziko úmrtí než jedinci v nejvyšší kvartile GFR (> 76 ml/min.) – relativní riziko 2,85, $p < 0,001$. Prediktivní hodnota ejekční frakce levé komory (EF LK) byla nevýznamná ($p = 0,053$). Tato práce ukázala, že stupeň renální insuficience je silnějším prediktorem mortality než poškození srdeční funkce hodnocené ejekční frakcí levé komory a funkční třídou NYHA. Stupeň poškození renálních funkcí byl rovněž na EF LK nezávislý. Negativní prognostický význam renální insuficience (CHRI) u pacientů s chronickým srdečním selháním (CHSS) potvrdily další práce (8).

Výskyt CHSS a CHRI stoupá. Je to kromě stárnutí populace, kdy u starších jedinců je výskyt CHSS a CHRI vyšší, dáno také paradoxně úspěchy

moderní medicíny. Díky pokrokům v léčbě některých kardiovaskulárních onemocnění, akutních koronárních syndromů, hypertenze, ale i terapii nemocných s diabetes mellitus se stále více polymorbidních pacientů dostává do stadia pokročilých orgánových poškození. V současné době je zřejmé, že koexistence srdečního selhání a renální insuficience má velmi špatnou prognózu. Někteří autoři označují toto spojení jako kardiorenální syndrom – SCRS (Severe Cardioresenal Syndrom) (3, 29). Kardiorenální syndrom je definován jako patofyziologický stav, kdy srdeční a renální dysfunkce vede k progresivnímu selhání individuálních orgánů s kardiovaskulární morbiditou a mortalitou, která je významně vyšší než u obecné populace.

Patofyziologický vztah mezi srdečním výdejem, kontrolou objemu extracelulární tekutiny a krevním tlakem je dostatečně zřetelný při hodnocení hemodynamiky u srdečního a renálního selhání. Nedokáže však vysvětlit další aspekty, jako jsou akcelerovaná ateroskleróza, progresivní strukturální změny myokardu a cév a další pokles renálních funkcí. Ukazuje se, že hlavními komponentami kardiorenálního spojení jsou: nadměrná, trvalá a nežádoucí aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), oxidativní stres charakterizovaný dysbalancí mezi produkcí oxidu dusnatého a tvorbou volných kyslíkových radikálů, aktivace zánětu a v neposlední řadě aktivace sympatoadrenálního systému (SAS).

Mezi těmito složkami kardiorenálního spojení existuje zpětná vazba. Hlavními příčinami kardiovaskulárního poškození při nadměrné aktivaci RAAS, SAS, oxidativním stresem a zánětu je volumová expanze, další pokles srdečního výdeje, vzestup periferní vaskulární rezistence a vzestup krevního tlaku (4).

Multidisciplinární přístup v péči o nemocné s kardiorenálním syndromem

Péče o nemocné se současnou srdeční a renální insuficiencí vyžaduje multidisciplinární přístup založený na spolupráci nefrologa a kardiologa. Terapie nemocných s kardiorenálním syndromem zahrnuje jak postupy společné pro nemocné s CHSS a CHRI, jako je kontrola rizikových faktorů aterosklerózy, léčba hypertenze, dyslipidemie, diabetu, léčba závislosti na nikotinu, omezení příjmu soli, léčba diuretiky, použití ACEI a sartanů, tak specifické postupy léčby nemocných s renální insuficiencí: léčba renální anémie, korekce metabolické acidózy, korekce poruch kalcio-fosfátového metabolismu a terapie hyperurikémie. Samozřejmým principem je vyloučení nefrotoxických léků. Při výběru farmakoterapie nemocných se srdečním selháním a renální insuficiencí je nutné mít na zřeteli, že ne pro všechny léky s prokázaným kardioprotektivním účinkem máme dostatek

Tabulka 1. Vývoj sledovaných parametrů, n = 19, doba sledování 222 ± 55 dní, t test

parametr	průměr 1 (SD)	průměr 2 (SD)	hladina p =
NYHA	3,05 (0,52)	2,68 (0,47)	0,015
EF LK (%)	34,7 (15,2)	42,6 (14,2)	0,000 051
LS mm	48,7 (5,8)	46,8 (5,5)	0,021
PK mm	34,1 (3,8)	30,9 (3,8)	0,000176
PAP mmHg	54,6 (8,7)	43,1 (8,7)	< 0,000 01

Tabulka 2. Vývoj sledovaných parametrů, n = 19, doba sledování 222 ± 55 dní, t test

parametr	průměr 1 (SD)	průměr 2 (SD)	hladina p =
sTK mmHg	127,9 (24,8)	128,9 (23,9)	0,79
hmotnost	82,3 (17,8)	83,5 (19,2)	0,15
kreat. μmol/l	218,1 (78,8)	222,6 (82,9)	0,68
GFR ml/s	0,53 (0,20)	0,48 (0,16)	0,075
Hb g/l	110,5 (38,8)	120,5 (30,8)	0,39
Alb g/l	39,8 (4,3)	39,8 (3,9)	0,95

důkazů o jejich prospěšnosti u pacientů s omezením renálních funkcí (30). Klinické studie prokázaly, že inhibitory ACE (1, 9, 23, 26, 32), betablokátory (5, 6, 20, 21, 22) a spironolakton (24) zlepšují prognózu nemocných s CHSS. V těchto studiích však byla jedním z vylučovacích kritérií renální insuficience. Přitom renální insuficience (GFR < 60 ml/min.) se vyskytuje až u jedné třetiny pacientů s CHSS. Důkazy o prospěšnosti z léčby ACEI máme u jedinců s mírnou a středně závažnou renální insuficiencí (GFR 30–60 ml/min.), důkazy o kardioprotektivním účinku ACEI u pacientů s pokročilou RI (GFR < 30 ml/min.) chybí. Kardioprotektivní účinek betablokátorů je zřejmě na stupni renálního poškození nezávislý. Spironolakton snižoval mortalitu pacientů s pokročilým CHSS (24), ale subanalýza nemocných s renální insuficiencí ukázala větší riziko hyperkalémie u této podskupiny (18, 31).

Potřeba multidisciplinárního přístupu v péči o nemocné se srdečním selháním a renální insuficiencí vedla na našem pracovišti k založení specializované ambulance pro kardiorenální syndrom. Do sledování v této ambulanci byli zařazeni pacienti splňující Framinghamská kritéria chronického srdečního selhání (17) s GFR hodnocenou podle Cockcrofta-Gaulta < 60 ml/min. Pacienti jsou sledováni v jednom až tříměsíčních intervalech, kontrola zahrnuje laboratorní vyšetření, klinické vyšetření kardiologem a nefrologem. Činnost ambulance koordinuje sestra specialista v oboru nefrologie. Ve tříměsíčních intervalech jsou pacienti také vyšetřeni echokardiograficky. V roce 2005 bylo do ambulance zařazeno 23 pacientů, 16 mužů a 7 žen s průměrným věkem 72 let, funkční třídou NYHA II–IV, s převážně systolickou dysfunkcí levé komory s průměrnou EF LK 36 %, průměrnou koncentrací kreatininu 215 μmol/l a GFR

0,53 ml/s. Příčinou renální insuficience byla u 12 pacientů nefroskleróza, u jednoho pacienta chronická glomerulonefritida, u 4 nemocných chronická tubulointerstiální nefritida a u šesti pacientů bylo poškození ledvin kombinované etiologie.

V tomto souboru pacientů měli diabetes mellitus 4 nemocní, u všech se jednalo o diabetes mellitus 2. typu, z toho jeden pacient léčen inzulinoterapií, dva pacienti perorálními antidiabetiky a jedna nemocná pouze dietou. Hlavní příčinou chronického srdečního selhání byla v této skupině nemocných ischemická choroba srdeční, u 3 jedinců dilatační kardiomyopatie a u 5 pacientů byla primární příčinou srdeční insuficience chlopněná vada.

Hospitalizováni do 1 roku byli 4 pacienti především z důvodů kardiální dekompenzace, 2 pacienti zemřeli. Provedli jsme analýzu farmakoterapie. Pacienti byli léčeni: betablokátory (96 %), inhibitory ACE (70 %), sartany (22 %), ACEI nebo sartany (78 %), spironolaktonem (78 %), erythropoetinem (22 %). Všichni nemocní dostávali kličková diuretika. Léčba spironolaktonem byla bezpečná při použití nízké dávky, u které byl ještě prokázán kardioprotektivní účinek 12,5 mg denně, a při dodržení dietních návyků a pravidelných kontrolách kalémie.

Ve skupině pacientů, kteří přežívali alespoň jeden rok od první návštěvy v ambulanci a měli během roku alespoň tři laboratorní a echokardiografické kontroly, jsme hodnotili vývoj některých parametrů. U 19 pacientů s průměrnou dobou sledování 222 ± 55 dní došlo ke zlepšení funkční třídy NYHA (p=0,015), zvýšení průměrné ejekční frakce LK (p<0,0001) a poklesu tlaku v plicnici hodnoceném neinvazivně (p<0,000 01). Přítomnost plicní hypertenze je významným negativním prognostickým ukazatelem u pacientů se srdečním selháním.

Změna koncentrace kreatininu ($p = 0,68$) a změna GRF nebyly významné (z 0,53 na 0,48 ml/s, $p = 0,075$) (tabulka 1, 2).

Závěr

U pacientů s chronickým srdečním selháním je výskyt renální insuficience častý. Přítomnost renální insuficience je významným a nezávislým

prediktorem mortality nemocných zejména v pokročilých stádiích chronické kardiální insuficience. Péče o jedince se srdečním selháním a renální insuficiencí vyžaduje multidisciplinární přístup při spolupráci kardiologa a nefrologa. Použití moderní agresivní farmakoterapie srdečního selhání je spojeno u pacientů s kardiorenálním syndromem se zlepšením klinických a hemodynamických pa-

rametrů bez zhoršení ledvinných funkcí v krátkém časovém horizontu.

MUDr. Filip Málek

I. interní klinika FNKV a 3. LF UK
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: malek@fnkv.cz

Literatura

1. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821–828.
2. Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, Berger PB. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002 Apr 3; 39 (7): 1113–1119.
3. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: „Guyton revisited“. *Eur Heart J* 2005 Jan; 26 (1): 11–17.
4. Bongartz LG, Cramer MJ, Braam B. The cardiorenal connection. *Hypertension* 2004 Apr; 43 (4): e14.
5. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–1390.
6. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II. (CIBIS II). *Lancet*, 1999, 353: 9–13.
7. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976, 16: 31–41.
8. Cohen N, Gorelik O, Almozino-Sarafian D, Alon I, Tourovski Y, Weissgarten J, Chachashvili S, Shteinshneider M, Modai D. Renal dysfunction in congestive heart failure, pathophysiological and prognostic significance. *Clin Nephrol* 2004 Mar; 61 (3): 177–184.
9. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–1435.
10. Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 1987 Jun; 31 (6): 1402–1415.
11. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998, 9, (Suppl. 12): S16–S23.
12. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA, Kuller LH, Newman AB. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003 Apr 16; 41 (8): 1364–1372.
13. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, Morrow DA, Hobbach HP, Wiviott SD, Giugliano RP, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E, TIMI Study Group. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003 Nov 5; 42 (9): 1535–1543.
14. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int* 2002 Oct; 62 (4): 1402–1407.
15. Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, Navis G, Grobbee DE, de Graeff PA, de Zeeuw D, CATS Randomized Trial. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J* 2003 Mar; 24 (5): 412–420.
16. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, Hampton JR, van Veldhuisen DJ. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000 Jul 11; 102 (2): 203–210.
17. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *JACC* 1993, 22: 6A–13A.
18. Málek F, Špaček R. Blokáda receptoru aldosteronu v terapii chronického srdečního selhání. *Cor Vasa* 2002, 44 (1): 32–36.
19. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004 Mar 2; 109 (8): 1004–1009.
20. MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet* 1999, 353: 2001–2007.
21. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. For the Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*, 1996, 334: 1349–1355.
22. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001, 344: 1651–1658.
23. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–677.
24. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wites J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341 (10): 753–755.
25. Rao V, Weisel RD, Buth KJ, Cohen G, Borger MA, Shiono N, Bhatnagar G, Fremes SE, Goldman BS, Christakis GT. Coronary artery bypass grafting in patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency. *Circulation* 1997 Nov 4; 96 (9 Suppl): II-38–43; discussion II-44–45.
26. Rogers WJ, Johnstone DE, Yusuf S, Weiner DH, Gallagher P, Bittner VA, Ahn S, Schron E, Shumaker SA, Sheffield LT. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
27. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 Jun; 41 (5 Suppl): 11–17.
28. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW, American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003 Oct 28; 108 (17): 2154–2169.
29. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation* 2004, 110: 1514–1517.
30. Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003, 138: 917–924.
31. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR, Atar D. How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure? *J Card Fail* 2004 Aug; 10 (4): 297–303.
32. Thorp-Pedersen C, Kober L, Carlsen J. Angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Trandolapril Cardiac Evaluation study. *Am Heart J* 1996; 132: 235–243.