

Терапевтично поведение при кардиоренален синдром

Д-р Атанас Кундурджиев

Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска“

Кардиореналният синдром е събирателно понятие за описание на клинични състояния, при които едновременно съжителстват и взаимно се утежняват сърдечни и бъбречни дисфункции. Въпреки че е обект на голям научен интерес в последните години, все още има редица неизвестности по отношение на патофизиологичните механизми, отключващи процесите на взаимни увреди. В определението, дадено от Работната група на National Heart Lung Blood Institute през 2004 г., той се представя „като състояние, при което терапията за облекчаване на застойните симптоми на сърдечната недостатъчност се затруднява от по-нататъшното влошаване на бъбречната функция“. Още при формулирането му кардиореналният синдром е охарактеризиран преди всичко като терапевтично предизвикателство и то в аспекта на хемодинамиката. Според водещите експерти една от причините е, че пациентите с бъбречна недостатъчност рутинно са изключвани от клинични проучвания за сърдечна недостатъчност, поради което лечението в голяма степен се води емпирично. Въпреки множеството разработки и консенсусни конференции, можем да кажем, че той си остава такова предизвикателство и днес и все още много ключови въпроси нямат отговор.

В класификационната система са определени пет подтипа в зависимост от това от кой орган започва увредата и от времето, за което се развива¹. За съжаление, те все още не намират широко приложение в ежедневната клинична практика, макар че все повече кардиологичната и нефрологичната общност работят съвместно по проблема поради широкото му разпространение и голямата смъртност. Бъбречната дисфункция е широко разпространена сред пациентите със сър-

дечна недостатъчност и нейната поява, както и темпът ѝ на развитие обикновено вещаят лоша прогноза. По същия начин, пациенти с бъбречна недостатъчност е значително по-вероятно да страдат от сърдечно-съдови заболявания в сравнение с общата популация. Сърдечна дисфункция често се установява дори и при деца с бъбречна недостатъчност и допълнително влошава състоянието на основното заболяване^{3,4}.

Сърцето е отговорно за гоставянето на кръв до органите и тъканите, а бъбреците, наред с други функции, изграят важна роля в баланса на натрий и течности в тялото. Тяхното взаимодействие и интегритет е централна ос в регулацията на хемодинамиката. Степените и стадиите на сърдечното и бъбречното увреждане са в различни взаимоотношения при отделните пациенти и в този смисъл кардиореналният синдром е твърде хетерогенна група, поради което трудно могат да се изведат общи правила за терапевтично поведение.

Важна стъпка в разгадаването на кардиореналния синдром, която става и отправна система за терапевтичното поведение, правят Wongarz и сътрудници през 2005 г. в статията си „The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited“. Те подчертават редица патофизиологични механизми, отговорни за поддържането и усилването на структурните и функционалните разстройства. В търсенето на общи знаменатели при сърдечна и бъбречна недостатъчност те предлагат четири кардиоренални „конектора“: възпалението, баланса между азотния оксид и свободните радикали, симпатикоадреналната система и ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Тези разработ-

ки дават и основните насоки за терапевтично повлияване чрез въздействие върху конекторите. За съжаление, все още клиничните проучвания и мета-анализите не са достатъчни, за да дадат по-категорични отговори.

Като се има предвид, че, от една страна, ограничената бъбречна функция намалява възможностите да се коригира ефективно обемното натоварване при сърдечната недостатъчност, а, от друга страна, сърдечната недостатъчност допълнително влошава бъбречната функция, терапията на кардиореналния синдром изисква динамично наблюдение и бързи решения. Подобряването само на бъбречната функция не е достатъчно условие, за да се подобри прогнозата на пациентите. За изхода на кардиореналния синдром е важна степента на бъбречната увреда. Но освен това е важно дали има колебание в бъбречната функция. Пациентите, при които има подобрявания и влошавания на бъбречната функция, имат по-лоша прогноза от тези със стабилна бъбречна функция. Проучването ESCAPE показва, че пациентите, които имат подобряване на бъбречната функция в хода на лечението на остра сърдечна недостатъчност, имат сходна прогноза с тези, които имат влошаване⁶. Проучването Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) показва, че пациентите с ранно влошаване на бъбречната функция в хода на сърдечната недостатъчност имат по-лоша прогноза⁷.

Например **диуретиците**. Толкова ли са безопасни, колкото често ги възприемаме? Те обикновено се използват като първа линия медикаменти при обемно обременяване на пациенти със сърдечна недостатъчност. Понякога предизвикват временно покачване на азотните тела и това предизвиква безпокойство. Трябва ли в такива случаи да се преустанови лечението или да се намали, да се промени дозирването – това са все важни въпроси, на които често няма еднозначен отговор. Някои пациенти влошават гломерулната филтрация при намаляване на следнатоварването и на бъбречната перфузия⁸. При други пациенти няма промяна в серумния креатинин, защото може би те са в плоската част на кривата на Франк–Старлинг, при която промените в крайното диастолно налягане имат малък ефект върху сърдечната дейност. При трета група пациенти гломерулната филтрация може да се подобри поради намаляване на интраабдоминалното налягане и оттам да се стигне до подобряване на бъбречната перфузия или пък по механизма на Бернхайм намалената деснокамерна дилатация води до подобряване на пълненето на лявата камера. Макар че клиничните проучвания,

доказващи намаляване на смъртността при кардиоренален синдром, да са ограничени, те се считат за ключови медикаменти при лечението му. Данните от проучването ADHERE показват, че 81% от пациентите са приемали диуретици по време на изявата на острата сърдечна недостатъчност⁹. Редица студии показват, че Фуросемид намалява гломерулната филтрация и използването му във високи дози е свързано с повишена честота на внезапна сърдечна смърт и помпена слабост¹⁰⁻¹². Фуросемид активира РААС и по този начин може да увеличи фиброзата. Систематичен обзор и мета-анализ за използване на бримкови диуретици при остра бъбречна недостатъчност (остър ренокардиален синдром) не намира ползи по отношение на смъртността¹³. В голямо кохортно проучване е изследвана употребата на диуретици при пациенти на интензивно лечение с остра бъбречна недостатъчност и е установено значимо покачване на риска от смърт и „неотговаряне“ при пациентите, приемащи диуретици¹⁴.

Тези проучвания са от малкото, отчитащи механизмите на бъбречната дисфункция, а не само сърдечната недостатъчност. За съжаление, все още са малко висококачествените рандомизирани проучвания, които определят точното място на диуретиците при пациенти със сърдечна и бъбречна дисфункция. Резистентността към диуретици често се използва като сурогатен маркер за лоша прогноза. Най-вероятните причини за това са: неадекватна доза; прекомерна употреба на натрий; забавена чревна абсорбция поради оток на лигавицата; повишена реабсорбция от други неблокирани части на нефрона и др.^{15, 16} Приемът на НСПС също може да бъде причина поради намаленото отделяне на вазодилатативни и натриуретични простагландини¹⁷. При такива пациенти има няколко възможности за поведение. Първо, трябва да се има предвид, че Фуросемид няма плавна крива доза–отговор, което означава, че е необходимо достигането на определен праг на екскреция на лекарството за поява на натриуреза¹⁸. Следователно ако пациентът не реагира на доза 40 mg, то тя трябва да се увеличи на 80 mg, а не да се увеличи честотата на два пъти дневно. Второ, много е важно пациентите да се убедят в рестрикцията на солта, за да има на практика нетна загуба на течности. Трето, важно е пациентите да се убедят в предимствата на

интравенозния прием на диуретиците, за да се избегне намалената бионаличност поради намален кръвен поток в стомашно-чревния тракт, намалената перисталтика и отока на лигавицата. Доказани са предимствата на продължителното инфузионно лечение пред болусното приложение по отношение на преживяемостта и болничния престой¹⁹. Други терапевтични възможности са включването на тиазиден диуретик, за да се блокира дисталната реабсорбция на натрий, и на калий-съхраняващ диуретик, като спиронолактон, или добавянето на свободен от натрий албумин. Има проучване за подобряване на ефекта на фуросемида при използването на албумин²¹.

Добър ориентир при терапията с диуретици и при влошаване на бъбречната функция може да бъде хемоконцентрацията. Ако намаляването на гломерулната филтрация е свързано с хемоконцентрация, обикновено изходът е добър. От значение е и времето на настъпване на хемоконцентрацията – ранната хемоконцентрация е свързана с по-добра прогноза от късната²¹.

Скоростта на влошаване на бъбречната функция е значително по-висока, когато интравенозните диуретици са дадени с нитроглицерин или с несиритид в сравнение само с интравенозни диуретици (HR 1.20–1.44). Все пак пряка връзка не може да се направи, защото се предполага, че комбинираната терапия е прилагана при пациенти с по-тежка сърдечна недостатъчност.

Препоръките на American College of Cardiology/American Heart Association от 2013 г. за целта на диуретичната терапия са следните: да се елиминират проявите на водна задръжка, повишеното налягане в югуларните вени и периферните отоци. Интензивността на диуретичното лечение трябва да се намали, ако пациентът развие хипотония или се влоши бъбречната функция. Смята се, че целта на диуретичната терапия е да се елиминира водната задръжка, даже и ако това води до асимптомна лека до умерена хипотония и редукция на бъбречната функция.

АСЕ-инхибиторите сигнификантно намаляват смъртността при пациентите със сърдечна недостатъчност, но повечето проучвания са върху пациенти без бъбречна недостатъчност. В голямото проучване The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival

study (CONSENSUS) се установява покачване на серумния креатинин при пациенти с бъбречна недостатъчност в сравнение с изходния²². Но нещо твърде интересно: това проучване не показва по-добра преживяемост и повече ползи именно на лекуваните пациенти, въпреки покачването на серумния креатинин. Предполага се, че първоначалното намаляване на гломерулната филтрация при лечение с АСЕ-инхибитори се дължи на преодоляване на вазоконстрикцията на еферентната артериола, предизвикана от ангиотензин II²³. Все пак използването на АСЕ-инхибиторите при кардиоренален синдром налага повишено внимание и мониториране на серумния креатинин и електролитите. Някои изследвания показват, че при първа изява на белодробен оток повечето пациенти се оставят без АСЕ-инхибитор именно поради страх от влошаване на бъбречната функция²⁴. Трябва да се знае, че в името на бъдещи ползи в дълготраен план може да се допусне леко влошаване на бъбречната функция в краткосрочен план, като се вземат предварителни мерки за контрол и проследяване.

Редица проучвания демонстрират, че пациентите с кардиоренален синдром нерядко имат епизоди на хипотония и дори кардиогенен шок с олигоанурия и това налага включване на **инотропни медикаменти**. Целта е да се подобри сърдечната функция и бъбречния кръвоток. „Бъбречните“ или ниските дози допамин е известно, че увеличават бъбречния кръвоток, въпреки че има противоречиви доказателства по отношение на въздействието им върху гломерулната филтрация^{25, 26}. Проучванията показват, че допаминът намалява бъбречната резистентност при пациенти с влошена бъбречна функция и я повишава, ако бъбречната функция е нормална. Но най-важното е, че нито едно проучване до момента не е показало намаляване на смъртността. Проучвания с добутамин и милринон показват подобрене на сърдечния индекс и бъбречния кръвоток, но това не води до намаляване на смъртността. Проспективното проучване OPTIME-HF отхвърля хипотезата, че милринон ще подобри бъбречната функция и преживяемостта при пациенти с остра сърдечна недостатъчност²⁷.

Решението за кардиоинотропна подкрепа при остра сърдечна недостатъчност или кардиогенен шок е сложно. Актуалните насо-

Кардиоренален синдром

ки дават за използване на добутамин доказателственост клас IIa B, за милринон – клас IIb, ниво B, за допамин – клас IIa, ниво C, и за лево-симендан – клас IIa, ниво B (т.е. никое от тях няма клас I, ниво A препоръка)²⁸.

Някои медикаменти, като **Nesiritide**, са били доста обещаващи в началото, докато във фаза III на клиничните проучвания не са дали разочароващи резултати. Той е аналог на мозъчния натриуретичен пептид (BNP) и ефектите му са добре известни: разширява съдовете, намалява налягането на пълнене и увеличава сърдечния дебит. При остра сърдечна недостатъчност няма предимства пред нитроглицерин. Първото голямо рандомизирано проучване при пациенти с кардиоренален синдром не показва никаква разлика в гломерулната филтрация, бъбречния кръвоток, натриурезата и смъртността при пациентите на Несиритид и при плацебо групата²⁹. Мета-анализ на няколко големи проучвания показва липса на ефект върху смъртността, като при някои от тях дори се забелязва тенденция към повишаване на ранната смъртност при пациенти с кардиоренален синдром тип 2^{30, 31}.

Бъдещи перспективи

Възможностите за ранна диагностика и оценка на кардиореналния синдром разширяват перспективите за въвеждане на нови терапевтични стратегии, които да позволят ранно прекъсване на порочния кръг на взаимни увреди. Обещаващо е разработването и въвеждането в клиничната практика на нови биомаркери за остро увреждане на бъбреците. Липокалин, асоцииран с неутрофилна гелатиназа (NGAL), цистатин C, молекула 1 на бъбречното увреждане (KIM-1) и интерлевкин-18 са обещаващи биомаркери за различни типове бъбречни увреждания и могат да помогнат в процеса на менажиране на пациентите с кардиоренален синдром.

Пациентите, които са резистентни на диуретично лечение, могат добре да се повлияят от **ултрафилтрация или аквафереза**. Чрез тях се позволява извличането на големи обеми течности по-бързо и без предизвикване на някои от нежеланите ефекти на диуретиците, като тежка хипотония например. Проучването UNLOAD доказва по-голяма ефективност и по-голяма нетна загуба на течности в сравнение с конвенционалната ин-

травенозна диуретична терапия както на 48-ия час след процедурите, така и след три месеца, и по-редки рехоспитализации по повод ново задържане на течности³².

Някои групи проучвания доказаха, че ултрафилтрацията не подобрява бъбречната хемодинамика, като не увеличава обема на диурезата, гломерулната филтрация и бъбречния плазмоток³³. Препоръките на American Heart Association/American College of Cardiology от 2009 г. са, че ултрафилтрацията трябва да се прилага основно при пациентите, рефрактерни на медикаментозна терапия³⁴.

Аргинин-вазопресин (AVP) се освобождава от задния дял на хипофизната жлеза и посредничи за задържане на вода чрез V2-рецепторите в бъбречните събирателни каналчета. Неговите нива се повишават при сърдечна недостатъчност и на база блокирането на рецепторите му са разработени медикаменти от групата на „**валтаните**“. Първоначално препаратът Толваптан е показал добър ефект върху загубата на тегло, нормализиране на електролитите при остра сърдечна недостатъчност, без странични ефекти върху артериалното налягане, сърдечната честота и бъбречната функция. По-нататъшни проучвания са показали сигнификантно намаление в сравнение с плацебо на пулмоналното налягане, налягането на пълнене, налягането в дясното предсърдие, повишаване на обема на урината, без странични ефекти върху бъбречната функция.

Голямото мултицентрово рандомизирано проучване Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) потвърди много от тези ефекти, но в крайна сметка не се установи разлика по отношение на общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност, намаляването на хоспитализациите и влошаването на сърдечната недостатъчност между групите с Толваптан и плацебо³⁵⁻³⁷.

Агенозин A1-рецепторите се намират в бъбреците и медиат отделянето на урина. Агенозинът свища аферентната артериола, намалявайки гломерулната филтрация, и увеличава тубулната реабсорбция на натрий. Нивото на агенозина нараства при сърдечна недостатъчност и е логично блокирането на рецепторите му да повлиява благоприятно кардиореналния синдром. За съжаление, отново не се намира разлика в преживяемостта между групите на лечение с **агенозин A1-антагонисти (rolofylline)** и плацебо при лече-

нието на остра сърдечна недостатъчност в рандомизирани проучвания³⁸.

Пациентите с конгестивна сърдечна недостатъчност обикновено имат повишено количество извънклетъчна течност и нарушения в перфузията на различните съдови области. Това предизвиква серия от сложни неврехормонални промени, водещи до намаляване на бъбречния кръвоток. Използването на **хипертонични разтвори** може да е полезно при лечение на пациенти с остра сърдечна недостатъчност с бримков диуретик. Те могат да извлекат по осмотичен път течност от екстравазалното пространство, да подобрят бъбречния кръвоток и по този начин да спомогнат за преодоляване на диуретичната резистентност³⁹.

Малки студии демонстрират възможността на хипертоничните разтвори да подобрят бъбречния кръвоток. Има и по-големи рандомизирани проучвания, които сравняват пациенти с клас 4 по NYHA сърдечна недостатъчност на лечение само с фуросемид и друга група – на лечение с фуросемид в добавка с хипертоничен

разтвор. Тези проучвания ясно разкриват намалената рехоспитализация и намалената смъртност при пациентите с добавен хипертоничен разтвор. Въпреки това, все още рутинното използване на хипертонични разтвори към бримковите диуретици при лечение на остра сърдечна недостатъчност се среща рядко и ефектът им е непознат в по-широката клинична практика⁴⁰.

Проучванията INTERMACS и MIRACLE, включващи хиляди пациенти, ясно показват подобряване на бъбречната функция и прогнозата при пациенти с имплантиране на **подпомагащи сърцето устройства** и на **ресинхронизираща терапия**⁴¹⁻⁴³.

В заключение можем да кажем, че кардиореналният синдром си остава голямо предизвикателство пред лекуващите екипи поради тежката прогноза, сложните взаимоотношения между двете системи, голямата хетерогеност на взаимните увреди и все още малкото на брой рандомизирани проучвания, даващи ясни насоки. Ефективното управление на диагностичните и терапевтичните стратегии изисква много тясно сътрудничество между кардиолози и нефролози.

Книгопис

1. NHLBI Working Group. Cardiorenal connections in heart failure and cardiovascular disease. National Heart, Lung and Blood Institute Website, October 2009, <http://www.nhlbi.nih.gov/meetings/workshops/cardiorenal-hf-hd.htm>.
2. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *European Heart Journal*. 2010;31(6):703-711.
3. Mitnefes M, Kimball T, Border W, With S, Glascock B, Khoury P, and Daniels S. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int*. 2004;65:1461-146.
4. Atalay et al. Systolic and diastolic function in children with chronic renal failure. *Pediatr Int* 2002 Feb;44(1):18-23.
5. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. (January 2005). „The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'.". *Eur. Heart J*. 26(1):11-17.
6. Testani JM, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Characteristics of patients with improvement or worsening in renal function during treatment of acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;106:1763.
7. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2011;4:685.
8. Stampfer M, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E. Hemodynamic effects of diuresis at rest and during intense upright exercise in patients with impaired cardiac function. *Circulation*. 1968;37:900.
9. Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) *American Heart Journal*. 2005;149:209-21.
10. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation*. 2002;105(11):1348-1353.
11. Butler J, Forman DE, Abraham WT, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *American Heart Journal*. 2004;147(2):331-338.
12. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *American Heart Journal*. 2002;144(1):31-38.
13. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, Ghali WA, Bellomo R. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care and Resuscitation*. 2007;9(1):60-68.
14. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *Journal of the American Medical Association*. 2002;288(20):2547-2553.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.