

Má nová definice kardiorenálního syndromu význam pro klinickou praxi?

Filip Málek

Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika

Málek F. **Má nová definice kardiorenálního syndromu význam pro klinickou praxi?** *Cor Vasa* 2009;51(9):590–594.

Spojení kardiovaskulárního poškození a onemocnění ledvin je v posledních letech označováno v literatuře jako kardiorenální syndrom. Kardiorenální syndrom je z hlediska patofyziologického definován jako porucha funkce srdce a ledvin, kdy akutní nebo chronická dysfunkce jednoho orgánu může vést k akutnímu nebo chronickému poškození druhého orgánu. Na základě potřeby upřesnit komplexní vztah mezi poškozením srdeční a renální funkce navrhl prof. Ronco novou definici, která klasifikuje tento syndrom do pěti kategorií. Tato klasifikace rozděluje kardiorenální, resp. renokardiální poškození na akutní a chronické; samostatnou kategorií je sekundární kardiorenální syndrom. Jednotlivé typy kardiorenálního syndromu popisuje klasifikace z pohledu patofyziologického, ale opomíjí rozdělení kategorií kardiálního a renálního poškození podle etiologického hlediska. Z pohledu klinické kardiologie je tato definice nedostatečná a zřejmě nepronikne do běžné terminologie.

Klíčová slova: Srdeční funkce – Renální funkce – Srdeční selhání – Chronické onemocnění ledvin

Málek F. **Is the new definition of cardiorenal syndrome of any value for clinical practice?** *Cor Vasa* 2009;51(9):590–594.

A combination of cardiovascular injury and kidney disease has been referred to as cardiorenal syndrome in the relevant literature in recent years. In terms of its pathophysiology, cardiorenal syndrome is defined as impaired cardiac and renal function whereby acute or chronic dysfunction of one of these organs may result in acute or chronic injury to the other. In an effort to specify the complex association between impaired cardiac and renal function, a new definition was put forth by Prof. Ronco classifying the syndrome into five categories. This classification divides cardiorenal or renocardiac injury into acute and chronic injury, with secondary cardiorenal syndrome as a separate entity. The individual types of cardiorenal syndrome are described in the classification from a pathophysiological perspective while failing to divide the categories of cardiac and renal injury in terms of its etiology. The definition is inadequate for clinical cardiology and not likely to become part of standard terminology.

Key words: Cardiac function – Renal function – Heart failure – Chronic kidney disease

Adresa: MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA, Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 5, 150 30 Praha 5, Česká republika, e-mail: Filip.Malek@homolka.cz

Úvod

Kardiorenální syndrom byl dosud definován patofyziologicky jako porucha funkce srdce a ledvin, kdy akutní nebo chronická dysfunkce jednoho orgánu může vést k akutnímu nebo chronickému poškození druhého orgánu. V klinické terminologii je kardiorenální syndrom v užším slova smyslu (cardiorenal syndrom, CRS) vyhrazen označení progresivního poklesu renálních funkcí u pacientů s pokročilým chronickým srdečním selháním (CHSS). Přitom je známo, že renální insuficience se vyskytuje u pacientů i v časných a méně pokročilých stadiích syndromu CHSS častěji než u nemocných s normální srdeční funkcí. Již mírný pokles

ledvinných funkcí je u nemocných s CHSS významným rizikovým faktorem mortality.⁽¹⁻⁷⁾

Nová definice kardiorenálního syndromu

Tradiční patofyziologická definice kardiorenálního syndromu nepostihuje všechny stavy, které k současnému kardiálnímu a renálnímu poškození mohou přispět. Proto byla navržena nová definice, která klasifikuje kardiorenální syndrom do pěti kategorií. Tuto klasifikaci navrhl prof. Ronco a představil ji na Světovém nefrologickém kongresu v dubnu 2007⁽⁸⁾ (viz tabulka 1).

Práce je podpořena výzkumným záměrem 3. LF UK Praha MSM 0021620814.

Tabulka 1 Nová klasifikace kardiorenálního syndromu

Typ	Název	Popis
I	Akutní CRS	Náhlé a prudké zhoršení srdeční funkce, jako je například kardiogenní šok nebo akutní dekompenzace srdečního selhání, jenž vede k akutnímu renálnímu poškození.
II	Chronický CRS	Chronická porucha srdeční funkce, jako je chronické srdeční selhání, vede k progresivnímu a potenciálně permanentnímu chronickému poškození funkce ledvin.
III	Akutní renokardiální syndrom	Náhlé a prudké zhoršení renálních funkcí, jako je například akutní ledvinová ischemie nebo glomerulonefritida, vede k akutnímu poškození srdeční funkce (srdeční selhání, poruchy srdečního rytmu, ischemie myokardu).
IV	Chronický renokardiální syndrom	Chronické onemocnění ledvin (chronická glomerulonefritida nebo tubulointericiální poškození) přispívá k poklesu srdeční funkce, rozvoji srdeční hypertrofie a zvýšenému riziku závažných kardiovaskulárních příhod.
V	Sekundární kardiorenální syndrom	Systémové poškození, např. diabetes mellitus, sepse, které vede k současnému postižení srdeční i renální funkce.

CRS – kardiorenální syndrom

Akutní kardiorenální syndrom

Náhlá porucha srdeční funkce může vést jak k akutnímu, tak chronickému renálnímu poškození. U akutního srdečního selhání, včetně akutní dekompenzace CHSS, arytmie nebo ischemie myokardu, vede náhlý pokles srdečního výdeje ke snížení renální perfuze a zvýšení žilního tlaku s významným poklesem glomerulární filtrace. Stav může být zhoršen podáním vysokých dávek diuretik za účelem zmenšení objemu extracelulární tekutiny.

S tímto typem poškození se setkáváme typicky u pacientů s akutním koronárním syndromem nebo akutním srdečním selháním u nemocných s preexistujícím renálním onemocněním nebo u pacientů s akutním srdečním selháním, hypotenzí a známkami orgánové hypoperfuze. Sem patří i progresivní renální insuficience u pacientů s akutní dekompenzací pokročilého srdečního selhání (ADHF – acute decompensated heart failure). Zhoršení renálních funkcí (definováno vzestupem koncentrace kreatininu o $\geq 25\%$ výchozí hodnoty) u pacientů s ADHF se podle některých autorů vyskytuje u více než 20 % hospitalizovaných, prodlužuje dobu hospitalizace a zvyšuje riziko rehospitalizace. V práci Cesara a spol. byly identifikovány mezi hlavními prediktory zhoršení renálních funkcí u pacientů s ADHF: věk nad 80 let, výchozí glomerulární filtrace (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² a systolický krevní tlak < 90 mm Hg.⁽⁹⁾

Chronický kardiorenální syndrom (kardiorenální syndrom v užším slova smyslu)

V patofyziologii chronického CRS se uplatňují nadměrná aktivace systému RAAS se zvýšenou produkcí angiotensinu II, aldosteronu, endotelinu-1 (ET-1), oxidační stres a aktivace zánětu, kdy zvýšená produkce cytokinů, jako například tumor necrosis faktoru alfa (TNF- α) a interleukinu IL-6, vede k apoptóze ledvinových buněk s následným permanentním renálním poškozením a ztrátou funkce strukturálním poškozením myokardu, cév a ledvin. Význam

pro vznik renálního poškození má zřejmě i anémie u pacientů s CHSS. Renální insuficience je významným rizikovým faktorem mortality u pacientů s CHSS. Vztah mezi stupněm renální insuficience a rizikem úmrtí u pacientů s chronickým srdečním selháním byl hlavním cílem studie Hillegeho a spol.⁽⁵⁾ Studie zahrnovala 1 906 pacientů s pokročilým chronickým srdečním selháním funkční klasifikace podle NYHA (New York Heart Association) III–IV, s významnou systolickou dysfunkcí levé komory s ejekční frakcí $\leq 35\%$. Průměrná glomerulární filtrace (GFR) souboru, hodnocená podle Cockcrofta-Gaulta, byla 62,9 ml/min. Bazální GFR se ukázala být nejvýznamnějším prediktorem mortality, následovala funkční třída NYHA a používání inhibitorů ACE. Pacienti v nejnižším kvartilu GFR (< 44 ml/min) měli téměř třikrát vyšší riziko úmrtí než jedinci v nejvyšší kvartilu 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.

Akutní renokardiální syndrom

Akutní renální poškození může vést k akutnímu srdečnímu selhání u jedinců s dosud neporušenou kardiální funkcí. Srdeční selhání může být i fatální komplikací akutní renální insuficience. Náhlé a těžké poškození funkce ledvin může vést k nadměrné volumové expanzi, hypertenzi, poruše elektrolytové a acidobazické rovnováhy. Na zhoršení srdeční funkce se zřejmě nepodílí jenom volumexpanze a hypertenze; mediátory poškození jsou cytokiny, které se masivně uvolňují do cirkulace z aktivovaných monocytů/makrofágů. Ty, jako např. TNF- α , IL-1, IL-6 a IL-8, poškozují srdeční funkci jak přímo snížením kontraktility myokardu, tak nepřímo indukci apoptózy kardiomyocytů. Aktivace prozánětlivých cytokinů se objevuje dříve než vzestup koncentrace neurohormonů; zvýšené koncentrace cytokinů jsou

pak spojeny se zvýšenou mortalitou pacientů s akutním renokardiálním selháním.⁽¹⁰⁾ S tímto typem renokardiálního poškození se v klinické praxi setkáváme u pacientů s akutním renálním selháním, kteří vyžadují akutní hemodialýzu. U těchto jedinců mohou být vyjádřeny objektivní známky srdečního selhání, zobrazovací metody, např. echokardiografie mohou pak odhalit různý stupeň zhoršení systolické i diastolické funkce levé komory, chlopenní regurgitace či známky klidové plicní hypertenze. Tyto změny mohou být reverzibilní, účinně prováděná hemodialýza kombinovaná s hemofiltrací může být spojena se zlepšením až normalizací srdeční funkce.

Chronický renokardiální syndrom

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) představuje nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních chorob. Kardiorenální spojení se manifestuje prostřednictvím srdeční hypertrofie a akcelerované aterosklerózy. Kromě společných patofyziologických mechanismů, jako je anémie, oxidační stres, zánět, porušený kalcio-fosfátový metabolismus, inzulinová rezistence a porušený metabolismus lipidů, přispívá ke kardiálnímu poškození u nemocných s CKD zřejmě přímé působení některých uremických toxinů. Některé práce ukázaly přímý vliv uremického séra na snížení kontrakility a narušení relaxace kardiomyocytů, tedy poškození jak systolické, tak diastolické srdeční funkce.⁽¹¹⁾

Sekundární kardiorenální syndrom

Primární příčina není ani renálního a ani kardiálního původu; vede k reverzibilnímu nebo trvalému poškození funkce obou orgánů. Příklady sekundárního kardiorenálního syndromu zahrnují současné poškození srdce a ledvin u diabetes mellitus, amyloidózy, systémového lupus erythematoses, plicní arteriální hypertenze a sepsy.

Diskuse

Navržená nová definice kardiorenálního syndromu vychází z moderního pojetí vztahu srdce a ledvin, který již není pojímán jako vztah orgánu zajišťujícího cirkulaci (srdeční pumpy) a orgánu zajišťujícího volumovou rovnováhu (ledvinový filtr). Vztah těchto dvou orgánů je více komplexní; to se projevuje zejména u stavů spojených s akutním nebo chronickým kardiálním či renálním poškozením.

Výše uvedená klasifikace však zahrnuje nejen pacienty se srdečním selháním (viz chronický renokardiální syndrom), ale i nemocné s poruchami srdečního rytmu a ischemickou chorobou srdeční. Tato definice neupřesňuje etiologii ani stupeň poškození renálních funkcí.

Zejména pojem chronický renokardiální syndrom je zavádějící.

Je známo, že i mírný pokles renálních funkcí je spojen s významným vzestupem kardiovaskulárního rizika.^(12,13) V současné době máme dostatečné množství důkazů pro to, že vzestup koncentrace kreatininu, mírný pokles glomeru-

lární filtrace a přítomnost proteinurie jsou významnými a nezávislými rizikovými faktory vzniku kardiovaskulárních onemocnění.⁽¹⁴⁾ Porucha renálních funkcí je negativním prognostickým faktorem u pacientů s akutními koronárními syndromy, u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci a chirurgickou revaskularizaci myokardu.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Výskyt kardiovaskulárních onemocnění a kardiovaskulární mortalita jsou u pacientů, kteří se dostanou do konečného stadia renálního selhání (end-stage renal disease, ESRD), velmi vysoké. Více než 43 % ze všech úmrtí u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění je způsobeno kardiovaskulární příčinou. Úmrtí na vaskulární onemocnění je u pacientů s chronickou renální insuficiencí desetkrát až dvacetkrát častější než u obecné populace.⁽¹⁸⁾

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 koronární nemoc. Riziko kardiovaskulární morbidity a mortality je však vysoké ve všech stádiích chronického onemocnění ledvin. Kromě tradičních rizikových faktorů, které jsou společné pro chronickou renální insuficienci a srdeční a cévní onemocnění, jako jsou hypertenze, diabetes mellitus a dyslipidemie, se na riziku vzniku kardiovaskulárních onemocnění zřejmě podílejí i faktory spojené s uremií: renální anémie a poruchy kalcio-fosfátového metabolismu.⁽¹⁹⁾

Z praktického hlediska nemá zřejmě vůbec význam používat pojem sekundární kardiorenální syndrom. Systémové poškození při septických stavech, současné kardiální a renální komplikace diabetes mellitus nebo srdeční a ledvinné komplikace systémových onemocnění pojiva nelze vydělit z komplexu dalších orgánových změn, které výše uvedené stavy provázejí.

Nová definice kardiorenálního syndromu je z hlediska klinické medicíny nedostatečná a zřejmě nepronikne do běžné terminologie. Termín kardiorenální syndrom zůstane nadále vyhrazen poklesu renálních funkcí u pacientů s CHSS (2. typ nové klasifikace – kardiorenální syndrom v užším slova smyslu). Tak jako pro pacienty s CHSS stačí k posouzení tíže onemocnění uvedení ejekční frakce levé komory funkční třída podle NYHA, případně doplněná o vyšetření BNP, je pro posouzení renální funkce nejdostupnější odhad glomerulární filtrace (eGFR) nejlépe podle vzorce MDRD (modification of diet in renal disease).⁽²⁰⁾ Za hranici významného renálního poškození je považována hodnota eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (< 1 ml/s/1,73 m²). Problém je u časných stádií renálního poškození u pacientů s CHSS, kde nemusí ještě dojít ke změně koncentrace kreatininu, resp. k poklesu eGFR. Hledají se ideální biomarkery akutního či časného kardiorenálního poškození. Je studován význam BNP v predikci prognózy pacientů s chronickým kardiorenálním syndromem; nadějně se jeví vyšetření sérové koncentrace cystatinu C a močového lipocalinu spojeného s gelatinázou neutrofilů (neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL).^(21,22)

To už je ale jiná otázka.

Literatura

1. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005;26:11–7.
2. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation* 2004;10:1514–7.
3. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004–9.
4. Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 1987;31:1402–15.
5. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203–10.
6. Cohen N, Gorelik O, Almozni-Sarafian D, et al. Renal dysfunction in congestive heart failure, pathophysiological and prognostic significance. *Clin Nephrol* 2004;61:177–84.
7. Bongartz LG, Cramer MJ, Braam B. The cardiorenal connection. *Hypertension* 2004; 43:e14.
8. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intens Care Med* 2008;34:957–62.
9. Cesar AB, Ledezma P, Bagnati RP, et al. Worsening Renal Function in Patients Admitted with Acute Decompensated Heart Failure: Incidence, Predictors, Prognostic Value. *J Card Fail* 2008;65:S92.
10. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2006;103:2055–9.
11. Periyasamy SM, Chen J, Cooney D, et al. Effects of uremic serum on isolated cardiac myocyte calcium cycling and contractile function. *Kidney Int* 2001;60:2367–76.
12. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int* 2002;62:1402–7.
13. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1364–72.
14. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. 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. *Circulation* 2003;108:2154–69.
15. Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1113–9.
16. Rao V, Weisel RD, Buth KJ, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency. *Circulation* 1997;96 (9 Suppl):II-38–43; discussion II-44–5.
17. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, et al. TIMI Study Group Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1535–43.
18. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9 (Suppl 12):S16–S23.
19. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41 (5 Suppl):11–7.
20. National Kidney Foundation: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;2 (Suppl 1):S46.
21. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66:1115–22.
22. Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W. The early biomarker of acute kidney injury: in search of the Holy Grail. *Intens Care Med* 2007;33:1866–8.

Došlo do redakce 23. 2. 2009

Přijato po úpravách 25. 6. 2009