

Kardiorenālais sindroms: nefrologa skatījums

Maija Motivāne,
nefroloģe, P. Stradiņa KUS

Aivars Pētersons,
Dr.med., RSU profesors, nefrologs, P. Stradiņa
KUS Nefroloģijas centra vadītājs, RSU Iekšējā
slimību katedra

Lekcija par šo tēmu nolasīta LĀB konferencē
Sirds 2016. gada 23. septembrī.

Īsumā

Sirds un nieru slimības ir plaši izplatītas populācijā un bieži kombinējas vienam pacientam, savstarpēji mijiedarbojoties un ietekmējot ārstēšanas iespējas, hospitalizācijas rezultātus un pacienta prognozi. Ir zināms, ka pievienojusies nieru funkcijas traucējumi hroniskas sirds mazspējas pacientam ir sliktas prognozes rādītājs [3], un dialīzi saņemšana terminālās nieru mazspējas pacienta kardiovaskulārā mirstībā ir 10–20 reizu augstāka nekā atbilstošā vispārējā populācijā [2].

Definīcija un klasifikācija

Sirds un nieru savstarpējā mijiedarbība ir zināma jau gadu desmitiem, tomēr ilgstoši nebija pieejama vienota definīcija un klasifikācija. 2008. gadā Venēcijā, Itālijā, *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) grupas vadībā tika organizēta konference ar vadošo nefrologu, intensīvās medicīnas speciālistu, kardiokirurgu un kardiologu piedalīšanos ar mērķi izveidot vienotu kardiorenālā sindroma terminoloģiju [4]. Rezultātā tika pieņemts termins *kardiorenālie sindromi* – plašs virstermins (t.s. *lietussarga* tipa termins) daudzskaitlī, tā akcentējot multiplu sindromus, kam raksturīga specifiska sirds un nieru mijiedarbība. Angliski abi vārdi – gan *Cardio*, gan *Renal* (*Cardio-Renal Syndromes*) – tiek rakstīti ar lielo burtu un nošķirti ar defisi, uzsvērot abu orgānu sistēmu iesaistes nozīmīgumu un divvirzienu iedarbību. Iedalījums apakštipos atkarīgs no primārā orgāna disfunkcijas (kardiālās vai renālas), kā arī no akūtas vai hroniskas slimības gaitas.

Pēc ADQI sniegtās definīcijas, par kardiorenāliem sindromiem uzskata “sirds un nieru darbības traucējumus, kad akūta vai hroniska viena orgāna disfunkcija ir iemesls otra orgāna akūtai vai hroniskai disfunkcijai”. Tos iedala piecos apakštipos (skat. 1. tabulu) [4, 5].

Epidemioloģija

Tā kā kardiorenālie sindromi ir heterogēnu slimību grupa ar atšķirīgu epidemioloģiju, patoģenēzi un terapijas iespējām, turpmāk rakstā tiks apskatīts 1. tipa kardiorenālais sindroms ar akūtu sirds mazspējas dekompensāciju kā nieru disfunkcijas cēloni.

Lielākā daļa iepriekšējo mēģinājumu definēt kardiorenālo sindromu attiecināmi tieši uz šo tipu. Klasiski par kardiorenālu sindromu tika uzskatīta šāda triāde [1]:

- pret terapiju rezistenta sirds mazspēja ar sastrēguma iezīmēm (diurētisko līdzekļu rezistence);
- kombinācijā ar pavadošu hronisku nieru slimību;

- nieru funkcijas pasliktināšanās sirds mazspējas terapijas dēļ.

ASV gada laikā ar akūtu sirds mazspējas dekompensāciju tiek stacionēti vairāk nekā miljons pacientu, no tiem 27–40% novēro akūtu nieru bojājumu, ko definē kā serum kreatinīna pieaugumu par 26,5 μmol/L [6]. Nieru bojājuma raksturošanai dažādos literatūras avotos tiek izmantoti dažādi kritēriji, gan akūtas nieru mazspējas RIFLE klasifikācija, gan tās modifikācijas AKIN un KIDIGO, gan arī kardiorenālam sindromam specifisks termins – nieru funkcijas pasliktināšanās (*worsening renal function*), ar ko saprot kreatinīna pieaugumu vismaz par 26,4 μmol/L no sākuma līmeņa.

V. Vandenberga (*W. Vandenbergh*) u.c. veiktajā 64 pētījumu metaanalīzē tika analizēts nieru bojājuma biežums, tā ietekme uz hospitalizāciju un mirstību pacientiem ar akūtu dekompensētu sirds mazspēju, akūtu koronāru sindromu vai pēc kardiokirurģiskām operācijām.

Akūtu nieru mazspēju novēroja 25,4% pacientu, nieru funkcijas pasliktināšanās – 22,4%, savukārt nieru aizstājterapija bija nepieciešama 2,6% gadījumu. Biežāk kardiorenālo sindromu novēroja akūtas dekompensētas sirds mazspējas grupā 47,4%, salīdzinot ar 14,9% akūta koronārā sindroma grupā un 22,1% pacientu pēc kardiokirurģiskām operācijām. Akūta nieru mazspēja bija saistīta ar augstāku mirstību, ilgāku pavadīto laiku intensīvās terapijas nodaļā, kā arī ilgāku kopējo hospitalizācijas laiku [7].

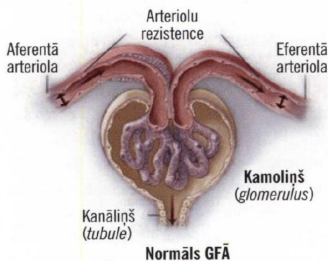
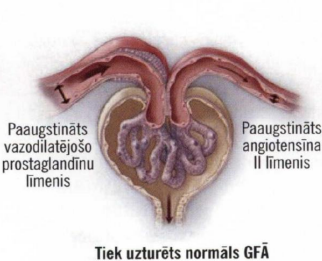
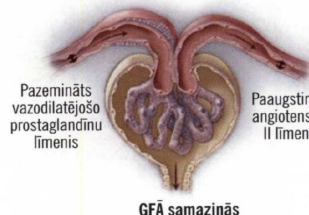
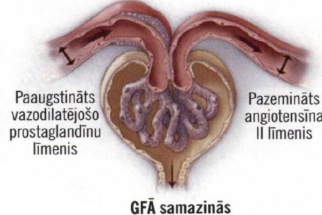
Patoģenēze

Lai izprastu sirds slimību ietekmi uz nieru funkciju, svarīgi izprast renālo hemodinamiku. Gan sirds, gan nieres atrodas vienotā asins cirkulācijas sistēmā, kuras modeli pirmo reizi 1972. gadā aprakstīja slavens amerikāņu fiziologs un daudzu mācību grāmatu autors A. K. Gaitons (*Arthur C. Guyton*). Viņa cirkulācijas modeli būtiska loma ir nieru nātrija un intravasikulārā tilpuma regulācijas mehānismiem [11].

1. tabula | Kardiorenālo sindromu klasifikācija (ADQI, 2008) [4, 5]

Kardiorenālā sindroma tips	Apraksts
1. tipa KRS (Akūts kardiorenāls)	Akūta sirds funkcijas pasliktināšanās (kardiogēns šoks, akūta sirds mazspējas dekompensācija) rada akūtu nieru mazspēju
2. tipa KRS (Hronisks kardiorenāls)	Hroniska kardiāla disfunkcija (hroniska sirds mazspēja) rada hronisku, progresējošu nieru slimību
3. tipa KRS (Akūts renokardiāls)	Akūta nieru funkcijas pasliktināšanās (akūta nieru mazspēja) rada akūtu kardiālu disfunkciju (sirds mazspēju, aritmijas, plaušu tūska)
4. tipa KRS (Hronisks renokardiāls)	Hroniski izmainīta nieru funkcija (glomerulonefrīts, hroniska nieru slimība) rada hronisku kardiālu disfunkciju (sirds hipertrofiju, augstu kardiovaskulāro risku)
5. tipa KRS (Sekundārs kardiorenāls)	Sistēmiski stāvokļi ar sirds un nieru vienlaikus bojājumu (cukura diabēts, amiloidoze, sistēmas sarkanā vilkēde, sepse)

2. attēls | Glomerulārā autoregulācija [16]

A Normāls perfūzijas spiediens**B** Samazināts perfūzijas spiediens**C** NPL iedarbība samazināta perfūzijas spiediena apstākļos**D** AKEI/ARB iedarbība samazināta perfūzijas spiediena apstākļos

A – stabils hemodinamiskais apstākļos.

B – hipotensijas apstākļos.

C – hipotensijas apstākļos kombinācijā ar NPL.

D – hipotensijas apstākļos kombinācijā ar AKEI/ARB

nās aferentā arteriola, samazinās asins ieplūde kamoliņā, samazinās intraglomerulārais filtrācijas spiediens un GFĀ [16].

Nieru autoregulāciju bloķē dažādi medikamenti. Nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL) un ciklooksigenāzes-2 (COX-2) inhibitori samazina vazodilatējošo prostaglandīnu sintēzi nierēs, tā aizkavējot aferentās arteriolas dilatāciju hipotensijas apstākļos. Savukārt angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori (AKEI) un angiotensīna receptoru blokatori (ARB) inhibē eferentās arteriolas kompensācijas mehānismus [16]. (Skat. 2. attēlu.)

Diurētisko līdzekļu lietošana palielina nātrija koncentrāciju distālajos kanāliņos, kas veicina adenoīna izdalīšanos. Adenoīns piesaistās A1 receptoriem aferentajā arteriolā, sašaurina to un samazina GFĀ – tubuloglomerulārā atgriezeniskā saite [12].

Klīniskā aina

Akūta nieru bojājuma raksturošanai kardiorenālā sindroma gadījumā izmanto divus terminus:

1. Nieru funkcijas pasliktināšanās (*worsening renal function*), ar ko saprot vieglu, funkcionālu un atgriezenisku seruma kreatinīna pieaugumu $> 26,4 \mu\text{mol/L}$, salīdzinot ar sākuma līmeni. Nieru funkcijas pasliktināšanās var būt spontāna, t.i., slimības ietekmē, vai arī iatrogēna – ārstēšanas izraisīta (diurētiskie līdzekļi, AKEI), un ir saistīta ar intrarenālās hemodinamikas izmaiņām – vazomotorā nefropātija [14].

2. Akūta nieru mazspēja (RIFLE, AKIN, KDIGO), seruma kreatinīna pieaugums par $26,5 \mu\text{mol/L}$ 48 h laikā vai 1,5 reizes no sākuma līmeņa pēdējo 7 dienu laikā un/vai oligūrija $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ 6–12 h. Termins lietojams smagāka nieru bojājuma gadījumos ar iespējamu struktūrālu defektu [15].

Akūta dekompensēta sirds mazspēja ir heterogēnu slimību grupa, kurā biežāk novēro hroniskas sirds mazspējas dekompensāciju ar simptomu strauju pasliktināšanos (elpas trūkums, sastrēguma trokšņi plaušās, paaugstināts jugulārais spiediens un perifēras tūskas), vienai trešdaļai pacientu novēro pavadību akūtu koronāru sindromu

vai sirds mazspēju ar saglabātu izsviedes frakciju. Arī hemodinamiskie traucējumi ir ļoti dažādi – no hipotensijas ar plaušu tūsķu līdz izteiktai perifērai šķidruma pārslodei un kardiogēnam šokam ar hipoperfūziju.

Kardiorenālā sindroma ārstēšana

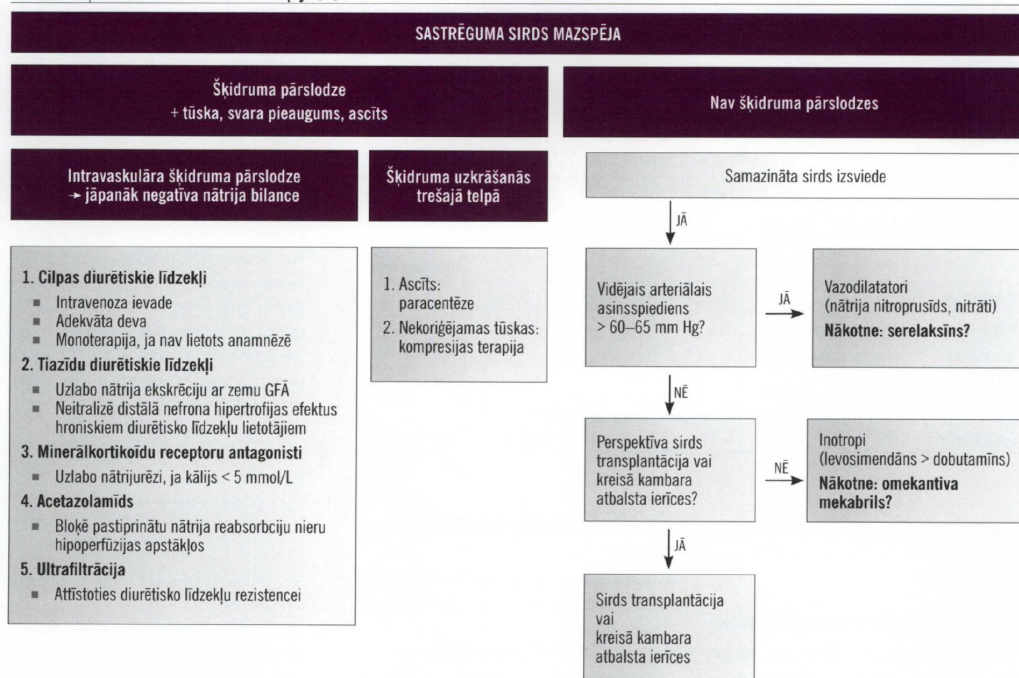
Ārstēšana ir kompleksa un sarežģīta. Terapijas mērķis ir stabilizēt pacienta hemodinamiku, mazināt hiperhidratāciju, papildus neveicinot miocītu bojājumu, aritmijas, hipotensiju, elektrolītu disbalansu un nieru funkcijas pasliktināšanos.

Vairākām no pamata medikamentu grupām piemīt duāla darbība, t.i., gan vēlamie, gan nevēlamie efekti, kombinējoties sirds un nieru bojājumam. Hroniskas sirds mazspējas terapijas stūrkmens ir RAAS sistēmas blokāde, kurai ir pierādīta efektivitāte ar būtisku mirstības samazināšanos. Angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori ietekmē nieru autoregulāciju – paplašina eferento arteriolu, samazinot intraglomerulāro spiedienu, kas stabilizē stāvokli ir pozitīvs efekts un mazina patoloģisku hiperfiltrāciju (piemēram, cukura diabēta pacientiem), bet nestabilas hemodinamikas apstākļos var veicināt akūtas nieru mazspējas attīstību. Aldosterona receptoru antagonisti, kuru pārliecinošā efektivitāte pierādīta pacientiem ar hronisku sirds mazspēju un samazinātu izsviedes frakciju RALES pētījumā – mirstības samazināšanās par 30%, mazinoties nieru funkcijai, var veicināt dzīvībai bīstamu hiperkaliēmiju. Savukārt diurētiskie līdzekļi, kas ir sastrēguma sirds mazspējas terapijas stūrkmens, strauji samazinot intravaskulārā tūpuma apjomu, veicina hemokonzentrāciju, neirohumorālu aktivāciju, renīna izdalī un nieru bojājuma progresēšanu ar sekojošu diurētisko līdzekļu rezistences attīstību. Tā kā pacienti ar nieru bojājumu bieži tiek izslēgti no klīniskajiem pētījumiem, nav vienotu vadlīniju kardiorenālā sindroma ārstēšanā, un bieži nākas pieņemt šķietami pretrunīgus lēmumus.

Sākot ārstēšanu, nepieciešams izvērtēt pacienta hemodinamiku un hidratācijas stāvokli.

Kanādas kardiovaskulāro slimību asociācija iesaka veikt ātru klīnisku izvērtēšanu un pacientus attiecīgi iedalīt kategorijās, balstoties uz perfūzijas kritērijiem (aukstas vai silts) un hidratācijas stāvokli (sausas vai

1. shēma | Kardiorenālā sindroma terapija [5]



slapjš). Pacienti, kas ir *silti un slapji* (gandrīz 70% akūtas dekompensētas sirds mazspējas pacientu), lietojama agrīna diurētiska un vazodilatatoru terapija. Pacienti, kam prevalē kreisās puses sirds mazspēja, novēro arteriālu hipoperfūziju, gan sistēmisku, gan renālu vazokonstrikciju un glomerulārā filtrācijas spiediena krišanos, savukārt labās puses sirds mazspējas gadījumā prevalē renāls sastrēgums, interstīcija tūska ar ietekmi uz kanāliņiem, to saplāšanu un paaugstinātu spiedienu Boumena telpā, kas darbojas pretēji glomerulārās filtrācijas spiedienam [5]. Balstoties uz iepriekš minēto, tiek piedāvāta terapijas shēma (skat. 1. shēmu).

Diurētiskie līdzekļi

Terapijas mērķis ir mazināt sastrēgumu, veicinot nātrija un ūdens izvadi nierēs, ko nodrošina gan glomerulārā filtrācija, gan tubulārās reabsorbcijas mehānismi.

Diurētiskie līdzekļi iedarbojas uz specifiskiem nātrija transporta mehānismiem kanāliņos un tiek klasificēti, balstoties uz to iedarbības vietu kanāliņā.

Cilpas diurētiskie līdzekļi

Izvēles grupa. Ātri mazina šķidruma pārslodzi un atvieglo sastrēguma simptomus. Grupā ietilpst furosemīds, torasemīds un bumetanīds. Lai gan cilpas diurētiskos līdzekļus saņem ap 90% stacionētu akūtas, dekompensētas sirds mazspējas pacientu, to efektivitāte un drošums praktiski nav pētīts nejausīnātos kliniskajos pētījumos. Tāpat nav arī vienprātības par optimālo devu [16].

Cilpas diurētiskie līdzekļi bloķē $\text{Na}^+2\text{Cl}^-/\text{K}^+$ kotransporteri Henles cilpas ascendējošajā daļā, kur tiek reabsorbēta trešā daļa filtrētā nātrija. Terapijas rezultātā samazinās nātrija un hlorā reabsorbcija, pieaug diurēze. Perorālā furosemīda biopieejamība sasniedz 40–80%, turpreti torasemīda un bumetanīda – pārsniedz 80%. Cilpas diurētisko līdzekļu blakusefekts ir citu elektrolītu – kālija, magnija, kalcija un hlorā zudums [17].

Vienīgais liela apjoma nejaušinātais klīniskais pētījums DOSE (*Diuretic Optimization Strategies Evaluation*) salīdzināja bolus un nepārtrauktas furosemīda ievades efektivitāti 308 dekompensētas sirds mazspējas pacientiem. Pētījuma rezultātā nenotika

vēroja pārliecinošu kādas ievades metodes priekšrocību ne simptomu atvieglošanā, ne nieru bojājuma attīstības riskā pirmo 72 stundu laikā pēc hospitalizācijas. Bolus pētījuma grupa saņēma lielāku kopējo furosemīda devu, salīdzinot ar nepārtrauktas ievades grupu (592/480 mg 72 h, $p = 0,06$). Veicot medikamenta devas salīdzināšanu – lielākas devas (2,5 reizes lielāka par uzturošo devu) bija saistītas ar ātrāku sastrēguma simptomu uzlabošanu uz pārejošas nieru funkcijas pasliktināšanās rēķina, salīdzinot ar mazas devas grupu (ekvivalenta uzturošai devai) [20].

Tiazīdu diurētiskie līdzekļi

Benztiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi inhibē nātrija-hlorā transportierī ascendējošās cilpas distālajā daļā un distālajā kanāliņā. Kaut arī tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi ir mazāk efektīvi nekā cilpas diurētiskie līdzekļi, tie var sinerģiski papildināt viens otra efektus, nodrošinot segmentālu nefrona blokādi [17].

Metolazons ir netiazīdu grupas diurētisks līdzeklis ar līdzīgu darbību, tas ir daudz ie-

3. tabula | Biežāk lietojamo diurētisko līdzekļu raksturojums [17]

Medikaments	Darbības vieta	Darbības ilgums	Sākuma deva	Maksimālā deva	Blakus-parādības
Cilpas diurētiskie līdzekļi	Inhibē Na-K-Cl kotransportieri Henles cilpas ascēdējošajā daļā				Hipokaliēmija Hiperurikēmija Hiponatrēmija
Furosemīds		7 h	20–40 mg 1–2 x	600 mg	
Bumetanīds		4–6 h	0,5–1,0 mg 1–2 x	10 mg	
Toraseimīds		10–16 h	10–20 mg	200 mg	
Tiazīdu diurētiskie līdzekļi	Inhibē Na-Cl transportieru distālajā kanālīnā				Hipokaliēmija Hiperkalcēmija Hiperurikēmija
Hlortalidons		24–72 h	12,5–25 mg x 1	100 mg	
Indapamīds		36 h	2,5 mg x 1	20 mg	
Aldosterona antagonisti	Minerālkortikoidu receptoru un tā iedarbības inhibēšana distālajā kanālīnā				Hiperkaliēmija
Spirolonaktons		1–3 h	12,5–25 mg x 1	50 mg	Ginekomastija

darbīgāks par hidrohlortiazīdu un saglabā savu efektivitāti arī pacientiem ar nieru mazspēju [17].

Kāliju saudzējošie diurētiskie līdzekļi

Kāliju saudzējošie diurētiskie līdzekļi sirds mazspējas terapijā ir aldosterona receptoru antagonisti spironolaktons un eplerenons. Tie darbojas savācējkanālīnā, samazinot nātrija un ūdens reabsorbciju, bet veicinot kālija un ūdenraža jonu aizturi. Savācējkanālīnā tiek reabsorbēti tikai 3% no filtrētā nātrija, tāpēc šīs grupas diurētiskie līdzekļi neveicina spēcīgu diurēzi, bet biežāk tiek izmantoti kombinētā terapijā hipokaliēmijas profilaksei, kā arī aldosterona nevēlamo efektu novēršanai [17]. (Skat. 3. tabulu).

Diurētisko līdzekļu rezistence

Stāvoklis, kad neizdodas panākt negatīvu šķidruma bilanci un simptomu mazināšanos, lai gan pacients saņem lielas medikamenta devas. Biežāk novēro pacientiem ar cukura diabētu, samazinātu GFā vai hipotensiju [18, 19].

Vairākos pētījumos pierādīts, ka cilpas diurētisko līdzekļu terapijas efektivitāte (urīna daudzums/medikamenta deva) ir neatkarīgs prognozes rādītājs. Pacientiem ar samazinātu cilpas diurētisko līdzekļu efektivitāti novēroja sirds mazspējas simptomu pastiprināšanos hospitalizācijas laikā, augstāku mirstību pēc izrakstīšanas no stacionāra un trīs reizes biežāku rehospitalizāciju [18].

Diurētisko līdzekļu rezistence iemesli [18, 19]:

- samazināta absorbcija no kuņģa un zarnu trakta gļotādas tūskas vai hipoperfūzijas dēļ;
- hipoalbuminēmija un albuminūrija. Lie-lākā daļa diurētisko līdzekļu – cilpas (izņemot bumetanīdu), tiazīdi, metolazons tiek transportēti saistīti ar albumīnu. Tā kā tie galvenokārt darbojas no kanālīņa lūmena puses, nepieciešama to filtrācija un sekrēcija kanālīnā. Hipalbuminēmijas apstākļos ir traucēts furosemīda transports uz tā iedarbības vietu kanālīnā, kā arī, pastāvot albuminūrijai, tas kanālīņa lūmenā atrodas daļēji saistītā formā, tā mazina darbības efektivitāti;
- paaugstināts cirkulējošo organisko skābju līmenis (urīnviela), kas konkurējoši inhibē organisko anjonu transportieri proksimālajā kanālīnā, traucējot furosemīda nokļūšanu darbības vietā;
- ilgstoša diurētisko līdzekļu lietošana un nātrijurēze veicina distālā kanālīņa šūnu hipertrofiju un pastiprinātu nātrija aizturi;
- nieru hipoperfūzija – medikamentu vai nieru artēriju stenoze dēļ;
- nelīdzestība – pastiprināta nātrija un ūdens uzņemšana.

Terapijas taktika pacientiem ar diurētisko līdzekļu rezistenci [19]:

- Ierobežot nātrija uzņemšanu, sasniedzot negatīvu bilanci (uzņemtais/izdalītais).

- Atcelt nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus.
- Medikamenta maiņa grupas ietvaros – toraseimīda perorālā biopieejamība ir labāka nekā furosemīdam. Pierādīta priekšrocība pret furosemīdu *TORIC* pētījumā.
- Pacientiem ar sirds un nieru mazspēju nepieciešams lielākas devas efekta sasniegšanai.
- Intravenoza ievade.
- Kombinēta dažādu grupu diurētisko līdzekļu terapija, piemēram, pievienojot tiazīdu grupas līdzekļus cilpas diurētiskajiem līdzekļiem, tiek nodrošināta sekvenciāla nefrona blokāde, t.i., iedarbība uz nātrija izvadi dažādās kanālīņa daļās, kā arī tiek kombinēti medikamenti ar atšķirīgu pusizvadē laiku.
- Mazas devas dopamīna ievade < 3 μg/kg/min ar mērķi uzlabot nieru perfūziju. Lai gan šīs metodes lietderību nav izdevies pārliecinoši pierādīt klīniskajos pētījumos, to joprojām turpina lietot situācijās, kad citas terapijas metodes izrādījušas neefektīvas.
- Intravenoza hipertensiska sāls šķidruma ievade kombinācijā ar cilpas diurētiskajiem līdzekļiem. Metode tiek lietota ar mērķi veicināt ekstracelulārā šķidruma ieplūdi intravaskulārā telpā, tā palielina sirds izvadi, uzlabojot nieru perfūziju un veicinot diurēzi.

Ārpusķermeņa terapijas metodes

Konservatīvas terapijas neefektivitātes gadījumā iespējams lietot ārpusķermeņa terapijas metodes šķidruma pārslodzes mazināšanai – izolētu ultrafiltrāciju un atkarībā no nieru bojājuma izteiktības pakāpes arī hemodiafiltrāciju vai hemodialīzi, kad nepieciešama ne tikai šķidruma, bet arī papildus urēmisko toksīnu izvade.

Izolēta ultrafiltrācija ir ārpusķermeņa terapijas metode, kuras laikā hidrostatiskā spiediena ietekmē caur filtra puscaurlaidīgu membrānu tiek atdalīts un izvadīts izotonsks plazmas šķidrums. Metode neietekmē elektrolītu un citu vielu koncentrāciju plazmā, līdz ar to iespējama neierobežota šķidruma tīluma izvadīšana terapijas laikā. Terapijas seansa laikā parasti tiek izvadīti 3–4 litri šķidruma [21]. Lai arī metode šķiet daudzsolīga, klīnisko pētījumu dati ir pretrunīgi. UNLOAD pētījumā, kurā tika salīdzināta ultrafiltrācijas un intravenoza

diurētisko līdzekļu terapija 200 pacientiem ar dekompensētu sirds mazspēju, ultrafiltrācijas grupā novēroja lielāku svara samazināšanos, šķidruma zudumu, kā arī mazāk atkārtotas hospitalizācijas 90 dienu laikā [22]. Turpretī CARRESS – HF pētījuma dati ar iekļautiem 188 pacientiem neapstiprināja iepriekšējo pētījumu rezultātus. Netika iegūti labāki klīniskie rezultāti, salīdzinot ultrafiltrāciju ar kombinētu diurētisko līdzekļu terapiju, turpretī ultrafiltrācijas grupā novēroja ar centrālo venozo katetru saistītas komplikācijas un asiņošanas riskus [23].

Peritoneālā dialīze

Peritoneālā dialīze ir nieru aizstājterapijas metode, kur par filtru tiek izmantota vēderplēve un notiek vielu un šķidruma transports no intraperitoneālajiem kapilāriem uz fiksētas koncentrācijas glikozes šķidrumu, kas tiek ievadīts intraperitoneāli caur iepriekš implantētu katetru. Peritoneālā dialīze, salīdzinot ar izolētu ultrafiltrāciju, ir lētāka metode, šķidruma evakuācija ir lēnāka, vienkārīga, neizraisa intravaskulārā tilpuma strauju krišanos un līdz ar to arī RAAS sistēmas aktivāciju, kā arī to var veikt pats pacients mājās un ilgttermiņā. Centros ar peritoneālās dialīzes pieredzi peritoneālās dialīzes katetru var ievietot lokālā anestēzijā un izmantot uzreiz pēc ievietošanas. Pacientiem, kam peritoneālā dialīze tiek veikta kardiālu iemeslu dēļ, nepieciešams mazāks apmaiņu skaits (iespējami 1–2 nakts apmaiņas) galvenokārt šķidruma izvadīšanas nolūkos (ultrafiltrācijas), salīdzinot ar nieru mazspējas pacientiem. Ieguvumi ir arī iespēja veikt nepieciešamos izmeklējumus ar potenciālu nefrotoksicitāti – kontrastvielas ievadi, piemēram, koronarogrāfiju, kā arī optimizēt RAAS blokādes terapiju ar ACEI/ARB un aldosterona antagonistiem, kas pacientiem ar samazinātu nieru funkciju un tendenci uz hiperkaliēmiju ir ierobežota [24]. Lai gan nefrologu sabiedrība ir optimistiska par peritoneālās dialīzes iespējām

pacientiem ar kardiorenālu sindromu, nepieciešami plašāki klīniskie pētījumi, lai pierādītu tās efektivitāti.

Nākotnes perspektīvas

Kardiorenālā sindroma terapijā pētītas vairākas jauno medikamentu grupas bez līdz šim pārliecinošas mirstību samazinošas efektivitātes pierādījumiem.

Vazopresīna (antidiurētiskā hormona) receptoru antagonisti jeb vaptāni. Vazopresīns tiek izdalīts hipofīzes mugurējā daļā kā atbildes reakcija uz samazinātu intravaskulārā tilpuma daudzumu un hiperosmolaritāti. Tas darbojas caur V2 receptoriem nieru distālajos kanāliņos un savācējkanāļā, veicinot vazokonstrikciju un ūdens reabsorbciju caur akvaporīnu kanāliem. Selektīvie V2 receptoru antagonisti vaptāni – tolvaptāns un konivaptāns – inducē spēcīgu akvaurēzi un paaugstina seruma nātrija koncentrāciju pacientiem ar hiperhidratāciju un hiponatrēmiju. *EVEREST* pētījumā pierādīja, ka agrīna V2 receptoru antagonistu lietošana samazina svaru un elpas trūkumu, bet neietekmē ilgtermiņa mirstību, salīdzinot ar placebo sirds mazspējas pacientiem [25].

Sintētiskie nātrijurētiskie peptīdi

Nesirītīda lietošana ir atļauta ASV pacientiem ar sirds mazspēju, savukārt Eiropā efektivitātes pierādījumu trūkuma dēļ tas nav apstiprināts. Nesirītīdam nav pierādīta ietekme uz diurēzes apjomu, tāpēc ar lielāko varbūtību to neizmantos pacientiem ar kardiorenālo sindromu [19].

Ularitīds ir sintētiska hormona urodilatīna forma. Urodilatīns ir endogēns nātrijurētiskais peptīds, kura sekrēcija notiek nierēs distālā kanāliņa šūnās un veicina nātrija un ūdens ekskreciju, piesaistoties pie specifiskiem receptoriem. Agrīno pētījumu dati ir daudzsoļīgi, tā efektivitāte tiek pētīta *TRUE-AHF* pētījumā [19, 21].

Serelaksīns ir endogēna hormona relaksīna analogs. Relaksīns pirmreizēji atklāts

kā reproduktīvs hormons, kas piedalās hemodinamikas un nieru adaptācijā grūtniecības laikā. Relaksīns veicina gan sistēmisku, gan nieru asinsvadu dilatāciju, ietekmē sirds izsviedi un asinsvadu elastību. Lai gan serelaksīnam nav tiešas ietekmes uz diurēzi, pētījumā novēroja elpas trūkuma, nieru bojājuma mazināšanos, kā arī mazāku nāves gadījumu skaitu, salīdzinot serelaksīnu ar placebo [19, 21].

Sākotnēji daudzsoļošā adenoīna antagonista rolifilīna tālāka attīstība šobrīd ir pārtraukta neefektivitātes un blakusparādību dēļ [19].

Noslēgumā jāpiemin, ka pacientu ar kombinētu sirds un nieru bojājuma terapija ir kompleksa, multidisciplināra, ar augstākiem mirstības un atkārtotu hospitalizāciju rādītājiem, salīdzinot ar pacientiem ar izolētu viena orgāna bojājumu. Tā kā pacienti ar nieru mazspēju bieži tiek izslēgti no klīniskajiem pētījumiem, ir sastopams zināms terapeitiskais nihilisms, kad stabilā stāvoklī netiek nozīmēta bāzes, mirstību samazinošā uzturošā terapija – bēta blokatori, ACEI/ARB un/vai aldosterona antagonisti pacientiem ar samazinātu izsviedes frakciju, vai arī tie tiek atcelti akūtā situācijā, bet, stāvoklim stabilizējoties, netiek pārskatīta terapijas atsākšana. Lai gan RAAS sistēmu bloķējoša terapija pacientiem ar nieru mazspēju ir ar augstāku nieru bojājuma progresēšanas un hiperkaliēmijas risku, katrs gadījums vērtējams individuāli, terapija sākama ar mazākām preparātu devām, nepieciešama biežāka un regulāra nieru funkcionālo rādītāju kontrole, pārskatāma pārējā ārstēšana, atceļami citi medikamenti ar nefrotoksiskām vai hiperkaliēmiju veicinošām īpašībām [27]. Kardiorenālā sindroma pacientu ārstēšanas mērķis ir atrast vidusceļu starp optimālu kardiālu terapiju, maksimāli kontrolējot simptomus un samazinot kardiovaskulāro notikumu risku un stabilu nieru funkciju, neitracējot renālo autoregulāciju, neveicinot dehidratāciju un nieru funkcijas pasliktināšanos.

Literatūra

- Liang K.V., Williams A.W., Greene E.L., et al. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med.*, 2008;36 (1):75-88.
- Foley R.N., Parfrey P.S., Samak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.*, 1998; 32:112-119.
- Walid B., Os I. The Cardiorenal Syndrome: What the Cardiologist Needs to Know. *Cardiology*, 2013; 126:175–186.
- House A.A., Anand I., Bellomo R. Definition and classification of Cardio – Renal Syndromes: workshop statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*, 2010; 25: 1416-1420.
- Vorbrugge F.H., Grieten L., Mullens W. Management of the Cardiorenal Syndrome in Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Med.*, 2014; 4:176-188.
- Forman D.E., 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.
- Vandenbergh W., Gevaert S., Kellum J.A., et al. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta – Analysis. *Cardiorenal Med.*, 2016; 6: 116-128.
- Veverbrants E., Petersons A. Cardiorenal syndrome. *Nephrology in your pocket. Version 2.0.*, 2014.
- Scheffel J.C. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews Nephrology*, 2016; 12: 610-623.
- Montani J.P., Van Vliet B.N. Understanding the contribution of Guyton's large circulatory model to long-term control of arterial pressure. *Exp Physiol*, 2009; 94(4): 381–397.
- Ljungman S., Laragh J.H., Cody R.J. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs*, 1990; 39(4):10-21.
- Gottlieb S.S., Brater D.C., Thomas I., et al. RG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation*, 2002; 105:1345-1353.

13. Lee C.R., Watkins M.L., Patterson J.H., et al. Vasopressin: a new target for treatment of heart failure. *Am Heart J*, 2003; 146:9-18.
14. Vecchis R.D., Baldi C. Cardiorenal syndrome type 2: from diagnosis to optimal management. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2014; 10: 949-961.
15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*, 2012.
16. Abuelo J. G. Normotensive Ischemic Acute Renal Failure. *N Engl J Med*, 2007; 357:797-805.
17. Casu G., Merella P. Diuretic Therapy In Heart Failure – Current Approaches. *Radcliffe Cardiology*, Volume 10, Issue 1, 2015.
18. Braunwald E. Responsiveness to loop diuretics in heart failure. *Eur Heart J*, 2014; 35:1235–1237.
19. ter Maaten J. M., Valente M.A.E., Damman K., et al. Diuretic response in acute heart failure – pathophysiology, evaluation and therapy. *Nature Reviews Cardiology*, 2015; 12:184 – 192.
20. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A., et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*, 2011; 364:797-805.
21. Koniari K., Parissis J., Paraskevaidis I., et al. Treating volume overload in acutely decompensated heart failure: established and novel therapeutic approaches. *European Heart Journal*, 2012;1 (3):256-268.
22. Costanzo M.R., Guglin M.E., Saltzberg M.T. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:675-683.
23. Bart B.A. Goldsmith S.R. Lee K.L., et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*, 2012; 367:2296-2304.
24. Puttagunta H., Holt S.G. Peritoneal dialysis for heart failure. *Peritoneal Dialysis International*, 2015; 35:645–649.
25. Konstam M.A., Gheorghiade M., Burnett J.C. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*, 2007; 297 (12):1319-1331.
26. Pitt B., Zannad F., Remme J.W. The Effect of Spironolactone on Morbidity and mortality in Patients with Severe Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*, 1999;341 (10): 710-717.
27. Ponikowski P.,Voors A.A., Anker S.D., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 2016;37:2129-2200.