

Застојна инсуфицијенција срца код болесника с оштећеном функцијом бубрега

Милета Поскурица^{1,2}, Дејан Петровић^{1,2}

¹Клиника за урологију и нефрологију, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија;

²Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Кардиоваскуларни поремећаји су најчешћи узрок смрти (46–60%) болесника са узнапредовалом хроничном слабошћу бубрега (ХСБ) лечених дијализом. Уремијска кардиомиопатија је основни патофизиолошки супстрат, а исхемијска болест срца (ИБС) и анемија најважнији чиниоци који доприносе овом стању. Удружени са добро познатим факторима ризика и поремећајима специфичним за терминалну слабост бубрега и дијализу, доводе до настанка застојне (конгестивне) инсуфицијенције срца (КИС). Сумња на постојање КИС се поставља на основу анамнезе, клиничког прегледа и ЕКГ налаза, а потврђује и хемодинамски прецизније дефинише радиолошким и ехокардиографским прегледом. Биохуморални показатељи (*BNP*, *NT-proBNP*) нису довољно поуздани због специфичне волемијске флукуације и смањеног природног клиренса. Терапијски приступ се у основи не разликује од онога у општој популацији: *ACEI*, *ARBs*, β -блокатори, инотропни лекови и диуретици. Контрола хиперволемије и већине симптома најефикасније се решава изолованом или ултрафилтрацијом удруженом са дијализом током стандардне бикарбонатне хемодијализе или хемодијализације. Перитонеумска дијализа може ефикасно контролисати симптоме хиперволемије углавном код ниже *NYHA* класе (*II/III*), обично током првих година примене. Срчана потпорна терапија и хируршке корекције на миокарду и валвуларном апарату се, по правилу, ретко примењују код болесника на дијализи, док су реваскуларизационе процедуре корисне код придружене ИБС. У пробраним случајевима долази у обзир примена ресинхронизационог пејсинга и кардиовертер-дефибрилатора. **Кључне речи:** застојна слабост срца; терминална хронична слабост бубрега; кардиоваскуларна фармакотерапија

УВОД

Према регистру америчке националне епидемиолошке службе (*National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III*), преваленција хроничне слабости бубрега (ХСБ) је око 14%, а старењем се повећава на више од 20% [1]. Као критеријуми за дијагнозу ХСБ за потребе епидемиолошких истраживања користе се процењена вредност јачине гломерулске филтрације ($e\text{-GFR} < 60 \text{ ml/min}$) и/или количник вредности албумина и креатинина у мокраћи ($ACR \geq 30 \text{ mg/g}$). Посматрано по договорно утврђеним стадијумима (*National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative – NKF/KDOQI*), она није међугрупно уједначена: *I* – 3,3%, *II* – 3,0%, *III* – 4,3%, *IV* – 0,2% и *V* – 0,2% [2].

Преваленција инсуфицијенције срца (ИС) у општој популацији је 1–2% и повећава се са старењем, тако да је код особа старијих од 70 година 10% [3]. Према подацима америчког регистра (*United States Renal Data System – USRDS*), преваленција ИС пре почетка лечења хемодијализом је 40–60%. Подаци из релеванте америчке студије (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study – DOPPS*) показују да је преваленција ИС у Америци 46%, у Јапану око 20%, а у Европи у просеку већа од 25% [4, 5]. Смрт-

ност због кардиоваскуларних поремећаја код болесника лечених дијализом је 40–50%, тј. око девет пута већа него у општој популацији [6].

ДЕФИНИЦИЈА И КЛАСИФИКАЦИЈА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ СРЦА

Инсуфицијенција (слабост) срца (ИС) је клинички синдром у чијој је основи структурни или функционални поремећај срца који онемогућава нормалан прилив крви у коморе или њихово пражњење [7]. Циркулаторна стаза није обавезна појава, па се израз „конгестивна“ (застојна) ИС (КИС) све чешће у пракси замењује термином „инсуфицијенција срца“. У патофизиолошком погледу она се може класификовати на неколико начина, али се у клиничкој пракси означава као слабост срца са смањеном ејекцијом фракцијом (ЕФ), до 40%, односно очуваном ЕФ, већом од 40–55% [7].

Према препорукама Америчког удружења кардиолога (*American College of Cardiology Foundation/American Heart Association – ACCF/AHA*), које је прихватило и Европско удружење кардиолога (*European Society of Cardiology – ESC*), предложена је класификација тежине КИС у четири стадијума (*A–D*), почев од препознавања потенцијал-

Correspondence to:

Mileta POSKURICA
Klinika za urologiju i nefrologiju
Klinički centar Kragujevac
Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac
Srbija
mileta.poskurica@gmail.com

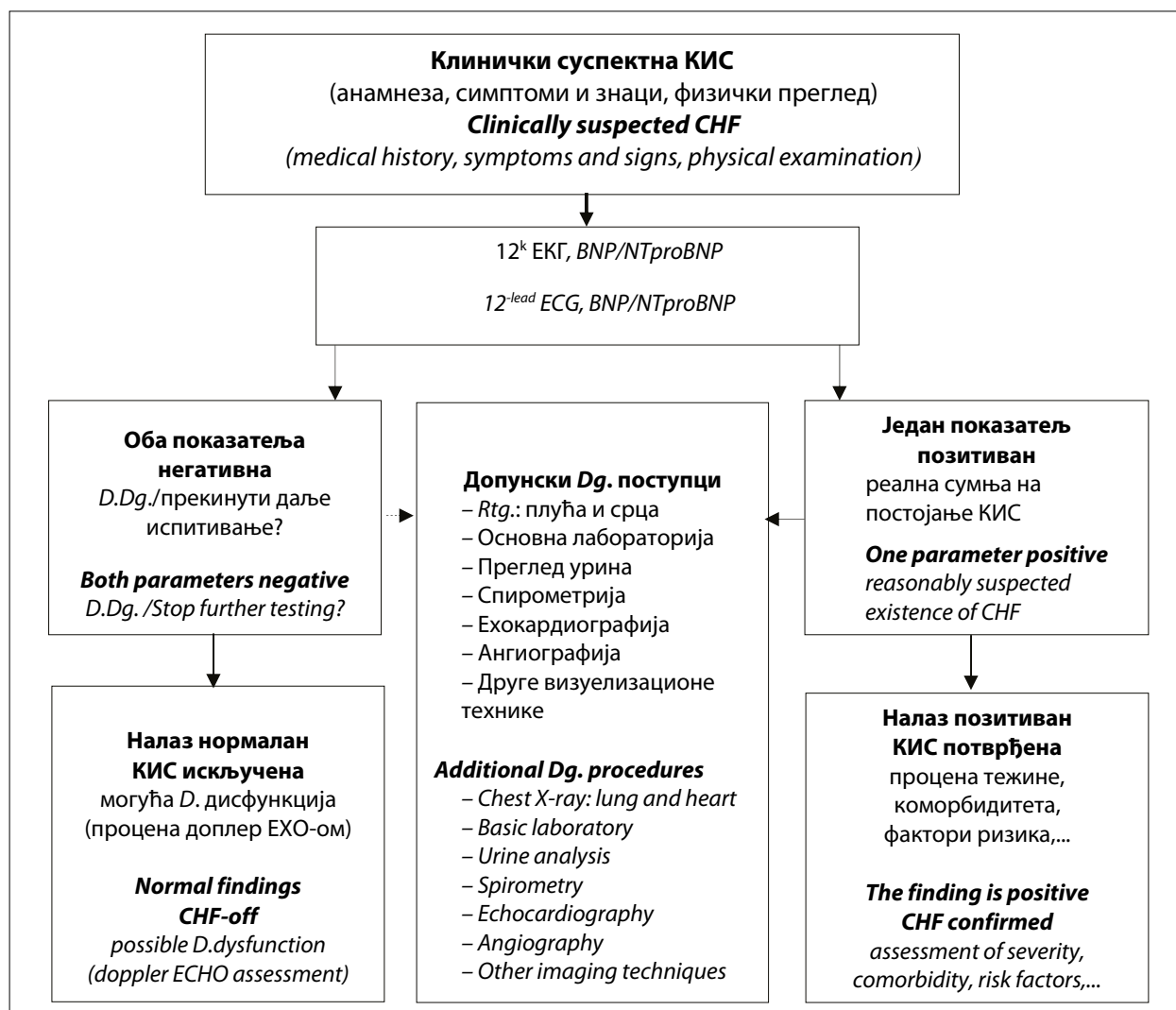


Схема 1. Алгоритам за дијагностиковање конгестивне инсуфицијенције срца (КИС)
Scheme 1. Algorithm for the diagnosis of congestive heart failure (CHF)

Прилагођено према Рамарку и сарадницима [19]
Modified from Ramarka et al. [19]

ног ризика за њен настанак при изостанку симптома (стадијум А) до рефрактерне КИС (стадијум D) [7].

Њујоршко удружење кардиолога (*New York Heart Association – NYHA*) акценат ставља на повезаност функционалног радног капацитета (напора) и тежине симптома – функционалне класе (I–IV). У *NYHA* класу I убрајају се особе без симптома при уобичајеном напору, а у *NYHA* класу IV болесници који имају симптоме КИС при најмањем напору или када нису активни [7].

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ СРЦА У ХРОНИЧНОЈ СЛАБОСТИ БУБРЕГА

У основи ИС је структурни или функционални поремећај миокарда до којег најчешће доводе исхемијска болест, артеријска хипертензија, дијабетес и кардиомиопатије [8].

Појачањем снаге контракције изазване рефлексом истезања и активирањем неурохуморалних механи-

зама, инсуфицијентни миокард извесно време може да прилагоди минутни волумен перфузионим потребама организма. Адренергичка стимулација појачава контрактилност миокарда, фреквенцију, периферни васкуларни отпор и лучење ренина, па удружена са гломерулском хипоperfузијом снажно активира ренин–анготензин–алдостерон систем (РАС). Ретенцију соли и воде додатно подстиче појачана хипоталамусна хиперсекреција вазопресина, покренута барорецепторским и осмотским стимулусима [9, 10]. Реагујући истезањем на хемодинамски стрес, миоцити појачано луче натриуретичне пептиде (*BNP*, *NT-proBNP*) који дилатирају плућну васкулатуру и подстичу бубрежну екскрецију соли и воде [11].

Прекомпоновање миоцита ради смањења коморског стреса и пратеће структурне промене у њима настају због активације додатних патофизиолошких механизма. Експресија гена за синтезу феталних цитоскелетних протеина и металопротеиназа с повећаним стварањем ванћелијског матрикса доприноси коморском преобликовању. Појачани улазак јона

Табела 1. Фрамингамски критеријуми за дијагнозу конгестивне инсуфицијенције срца (КИС)**Table 1.** Framingham criteria for the diagnosis of congestive heart failure (CHF)

Главни критеријуми The major criteria	Пароксизмална ноћна диспнеја Paroxysmal nocturnal dyspnea
	Набрекле вене врата Neck veins distension
	Кркори, инспиријумски пукоти Wheezing, inspiratory crackles
	Рендгенска кардиомегалија Rö-cardiomegaly
	Акутни едем плућа Acute pulmonary edema
	S ₃ -галоп S ₃ -gallop
	Хепатојугуларни рефлукс Hepatjugular reflux
	Плућна и системска висцерална конгестија Pulmonary and systemic visceral congestion
Споредни критеријуми The minor criteria	Губитак телесне масе од најмање 4,5 кг током пет дана лечења КИС (диуретици!) Weight loss ≥ 4.5 kg during 5 days treatment of CHF (diuretics!)
	Билатерални отоци чланака Bilateral leg swelling
	Ноћни кашаљ Night cough
	Диспнеја на уобичајени напор Ordinary exertional dyspnea
	Хепатомегалија Hepatomegaly
	Плеурални излив Pleural effusion
	Тахикардија, тахиаритмија ≥ 120 /мин Tachycardia, tachyarrhythmia ≥ 120 /min
	Смањење виталног капацитета за трећину Reduction in vital capacity by 1/3
Олигурија Oliguria	
Асцитес Ascites	

NYHA класа/NYHA class: I – EF \geq 50%; II – EF=49–40%; III – EF=39–25%; IV – EF<25%

Дијагноза = 2 главна критеријума или 1 главни + 2 споредна
Diagnosis = 2 major criteria or 1 major + 2 minor

калцијума у цитоплазму миоцита и смањен садржај енергетских супстрата (АТР, креатин-фосфат) смањују контрактилност и релаксацију коморе [12]. Апоптоза и некроза функционалних миоцита и последична фиброза покренути су неурохуморалним механизмима и исхемијом [13]. Алдостерон, хронични оксидативни и инфламаторни стрес доводе до дисфункције ендотела са доминантно израженим проатерогеним, прокоагулантним, прооксидативним и вазоконстрикторским својствима и појачаном синтезом проинфламаторних цитокина, профибротичких и митогених чинилаца (TNF- α и IL-1, кардиотрофин 1 и др.), који подстичу напредовање миокардне фиброзе [14].

Осим основног поремећаја, који је непосредни узрок КИС, њеном настанку и прогресији погодује читав низ опште познатих (традиционалних) фактора ризика, а код болесника са ХСБ и специфични (нетрадиционални) фактори ризика.

Морфофункционални поремећај миокарда узрокован уремијским и хемодинамским чиниоцима, иако није званично класификован у категорију „кардиомиопатија“, значајан је чинилац који доприноси настанку КИС независно од других узрочника [7, 15]. Оптерећење леве коморе притиском (хипертензија) и/или запремином (хиперволемија, анемија, предименионирана АВ фистула) представљају најзначајнији хемодинамски поремећај код болесника на хемодијализи [16]. Исхемијска болест срца (ИБС) погоршава постојећу ИС или погодује њеном настанку. Осим атероматозне вазоопструкције, исхемију додатно погоршавају анемија, повећана дифузиона дистанца, смањени перфузиони аорто-коронарни градијент и смањена густина капиларне мреже [17]. Анемија је заједнички поремећај за ХСБ и ИС, а бележи се код више од 75% болесника са узнапредовалом ХСБ (III/IV). Смањење нивоа хемоглобина за 1 g/dl у ХСБ доводи до повећања масе леве коморе за 10 g/m² [18]. Секундарни хиперпаратиреоидизам с повећаним нивоом кацијума и фосфата у серуму (Ca \times P>4,4 mmol²/l²), малнутриција, микроинфламација, оксидативни стрес, уремијски токсини и биолошка некомпатибилност дијализне мембране јесу поремећаји специфични за болеснике лечене дијализом [15].

ДИЈАГНОЗА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ СРЦА

Дијагноза КИС се заснива на анамнестичким подацима, критичкој процени симптома и знакова и примени различитих дијагностичких поступака (Схема 1).

Објективни преглед, стандардни ЕКГ снимак и одређивање концентрације коморских натриуретских пептида (BNP, NT-proBNP) у серуму јесу почетни кораци који се примењују и у општој популацији (Табела 1).

ЕКГ преглед је обавезан дијагностички поступак, али треба имати у виду осетљивост финалне осцилације због хидроелектролитских промена током хемодијализе [19, 20].

Радиолошки утврђена кардиомегалија (KTi \geq 0,5) може указати на хипертрофију и дијастолну дисфункцију леве коморе, док тзв. миопатски изглед увећане срчане силуете са стазним променама у плућима по правилу говори у прилог КИС [15, 19].

Према усвојеним ехокардиографским критеријумима, на систолну ИС указује смањење ЕФ (\leq 50%) и фракционог скраћења (ФС) унутрашњих димензија леве коморе (<25%), уз повећање унутрашњих димензија у дијастоли (ЕДЛК>57 mm) и систоли (ЕСЛК>40 mm). Нормалне унутрашње димензије леве коморе и очувана ЕФ с поремећеним трансмитралним протоком говоре у прилог њеној дијастолној дисфункцији: релаксациони поремећај ($V_{maxE}/V_{maxA}<1$; IVRT>100) или рестриктивни поремећај ($V_{maxE}/V_{maxA}>1,6$; IVRT<60). Преглед се може допунити и параметрима које пружа ткивни доплер – брзина покрета митралног анулуса и др. [6].

Фармаколошки (добутамински, аденозински и др.) стрес-тестови имају предност над ергодинамским и,

попут холтер-електрокардиографије, могу бити корисни у дијагностиковању исхемијске природе КИС код ових болесника. Радионуклидна (RNA) ангиографија (вентрикулографија, скинтиграфија), нуклеарна магнетна резонанција (NMR) и позитронска емисиона томографија (PET) су неинвазивне визуелизационе (енгл. *imaging*) технике које се селективно користе за потврду дијагнозе КИС [7, 13].

Инвазивне процедуре (коронарографија с левом вентрикулографијом, ендомиокардна биопсија и др.) користе се за процену природе и тежине ИС, коморбидних стања или потребе за хируршким лечењем [19, 21].

ПРОГНОЗА

Прогноза болесника са КИС лечених дијализом је готово двоструко гора него у општој популацији, јер је медијана преживљавања 36 наспрам 60 месеци, па упркос лечењу, четири године након постављања дијагнозе умре 50% болесника. Годишња стопа морталитета узнапредовале КИС је 50%, а у општој популацији 15–20% [2, 22].

Показатељи лоше прогнозе су прогресивно смањење ЕФ и дилатација леве коморе, валвуларна регургитација, повећана концентрација катехоламина и натриуретичних пептида у серуму, хипонатремија, кардијална хакексија и др. [23, 24].

ПРЕВЕНЦИЈА

Оптимизацијом уремијског миљеа смањује се вероватноћа настанка или ублажава клинички ток већ испољених кардиоваскуларних поремећаја. Интердијалитички пораст телесне тежине не треба да буде већи од 3,5% за NYHA III/IV, односно до 5% тзв. суве телесне масе за NYHA I/II, тј. 1,0–1,5 kg између две дијализе, а 1,5–2,0 kg током викенда.

Вредност индекса телесне масе треба да буде 25–30 kg/m², серумских протеина у распону нормалних вредности, а концентрације јона калцијума и фосфата такве да не повећавају производ растворљивости на више од 4,4 mmol/l² (Ca: 2,10–2,37 mmol/l; P: 1,13–1,78 mmol/l). Концентрације холестерола и триглицерида у серуму треба да буду у складу с важећим препорукама (LDL-C≤2,6 mmol/l; nonHDL-C<3,36 mmol/l; HDL-C≥1,16–1,42 mmol/l; Tgl≤1,7 mmol/l), а ниво паратхормона у распону 150–300 pg/ml [6].

Крвни притисак треба одржавати на вредностима мањим од 140/90 mm Hg, а анемију кориговати до вредности хемоглобина 11–12 g/dl. Треба тежити добром гликорегулацији код особа оболелих од шећерне болести (HbA_{1c}<8%), док је контрола прооксидантног (хомоцистеин<15 μmol/l) и проинфламаторног стања (CRP<10 mg/l) потребна код свих болесника са ХСБ [21, 23].

Табела 2. Оптимизација услова за дијализу – циљне вредности
Table 2. Optimization of dialysis conditions – target values

Параметар Parameter		Циљна вредност Target value
Хемодијализа Hemodialysis	KT/V	≥1.2
	URR	≥65–70%
Перитонеумска дијализа Peritoneal dialysis	KT/Vw	≥1.7–2.2
	Ccrw	≥50 l/1.73 m ²
Вода за припрему дијализата Water for dialysate preparation	Бактерије Bacteria	0–100 CFU/ml
	Ендотоксин Endotoxin	0–0.25 EU/ml
АВ фистула A-V fistula	Q _{AV}	500–1000 ml/min

KT/V – индекс ефикасности; URR – проценат смањења уреје након дијализе; w – недељни; Q_{AV} – проток; Ccr – клиренс креатинина

KT/V – efficiency index; URR – percentage of urea reduction after dialysis; w – weekly; Q_{AV} – flow through A-V fistula; Ccr – creatinine clearance

Оптимизација параметара у вези с поступком дијализе приказана је у табели 2.

ЛЕЧЕЊЕ

У складу с усвојеним водичима добре клиничке праксе преузетих из препорука за општу популацију, циљеви лечења ИС су усмерени ка превенцији напредовања обољења и побољшању квалитета живота болесника, те дужине њиховог преживљавања [22].

Опште (нефармаколошке) мере

Ове мере и поступци подразумевају упознавање болесника с природом болести током лечења и важности придржавања предочених препорука и ограничења: смањење уноса соли (3–5 грама дневно) и воде (1,5–2 литре дневно) у NYHA стадијуму III/IV, забрана пушења и смањење уноса алкохолних пића, редовно бележење јутарње телесне тежине и смањење прекомерне телесне тежине [25].

Умерена физичка активност од 20 до 40 минута дневно од три до пет дана недељно пожељна је код болесника NYHA класе II и III, док је код оних класе NYHA IV она практично ограничена мировањем у постељи. Дневни одмор, путовања, туризам и друге друштвене активности прилагођавају се степену ИС и сразмерни су успешности сузбијања симптома [7].

Антипнеумококна вакцина (*Pneumovax*) и годишња имунизација од сезонског грипа сматрају се корисном превенцијом. Треба избегавати примену нестероидних антиреуматских лекова, трицикличких антидепресива, антагониста калцијума (дихидропиридин, дилтиазем, верапамил) и антиаритмика класе I, док примена кисеоника у болничким и/или кућним условима доприноси симптоматском, а у извесној мери и хемодинамском, побољшању стања болесника [9, 25].

Фармаколошко лечење

Фармаколошко лечење је етапно, а са напредовањем ИС често је веома сложено и комбиновано са другим терапијским мерама. Базични лекови за лечење КИС су блокатори РАС, бета-блокатори и диуретици [7, 26].

Блокатори ренин-ангиотензин-алдостерон система

Блокатори РАС припадају групи лекова који на различитим нивоима прекидају овај значајни маладаптивни механизам.

Инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима (ACEI) су лекови избора у лечењу асимптоматске и симптоматске КИС независно од њене хемодинамске природе. У клиничким студијама SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement Study*) и SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) потврђено је да смањују тежину симптома, потребу за болничким лечењем, побољшавају квалитет живота и дужину преживљавања болесника [27]. У узнапредовалој ХСБ (ЈФ<30 ml/min) потребно је смањити дозу за 25–50% [28].

Блокатори ангиотензин II рецептора тип 1 (ARBs) слично су деловања и по правилу се примењују код неподношења ACEI, а корисни су у комбинацији са ACEI код нефропатија с протеинуријом већом од 1,0 грама дневно и код узнапредовале и/или рефрактерне симптоматске КИС (*Valsartan Heart Failure Trial – ValHeFT*) [29]. И за њих важе иста ограничења у погледу примена као и за ACEI [26, 29].

Антагонисти алдостерона (спиронолактон, еплеренон) ефикасно супримирају преобликовање срчаног мишића и крвних судова посредовано алдостероном. Користе се као додаток уобичајеној терапији за лечење симптоматске ИС NYHA III/IV (*Randomized Aldactone Evaluation Study – RALES*) [30]. У узнапредовалој ХСБ практично се не примењују (хиперкалијемја) или је дозни интервал двоструко већи.

Антиренински лекови (алискирен) су доступни и за оралну примену, али још нису постали лекови тзв. прве линије у лечењу КИС, премда имају добре резултате у погледу инхибиције РАС [31].

Бета-блокатори

Бета-блокаторе, упркос често неоправдано потенцираним међугрупним разликама, треба увек користити за лечење КИС, осим када постоје опште контраиндикације. Ефикаснији су у комбинацији са ACEI/ARBs и диуретцима [7, 26]. Примењују се у лечењу свих болесника са дијагнозом КИС (NYHA II-IV) и са поремећајима који могу бити патофизиолошки супстрат ИС, као што су хипертензија и исхемијска болест срца.

Попут лекова из прве групе, смањују морбидитет и mortalитет од КИС и ИБС, као и учесталост болнич-

ког лечења који је с тиме у вези (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II – CIBS II; Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure – MERIT-HF* и др.). Код болесника с терминалном ХСБ потребно је смањити дозу бисопролола за 50%, али не и за остале бета-блокаторе [27, 28].

Диуретици

Диуретици се увек користе у лечењу ХСБ и КИС, по правилу у комбинацији са ACEI/ARBs, бета-блокаторима и инотропним лековима. Са напредовањем ХСБ и/или дужом применом њихова ефикасност слаби, па је корисно да се комбинују, дају парентерално или се уводи торасемид због ефикасније апсорпције. Дозе се повећавају током развоја ХСБ/КИС, а тиазиди су неефикасни већ код ЈФ мање од 30 ml/min [6, 13].

Инотропни лекови

У ове лекове убрајају се: дигиталис, инхибитори фосфодиестеразе, допаминергици и калцијумски сензитери.

Дигиталис (дигоксин, дигитоксин) смањују тежину симптома и потребу за понављаним хоспитализацијама, али не повећавају дужину преживљавања (*Digitalis Investigation Group – DIG*). Уз опште контраиндикације, треба имати на уму да се доза дигитоксина код болесника који се лече дијализама мора смањити за 25–50%, а дигоксина за 75–90%, што га чини неупотребљивим [7, 28].

Инхибитори фосфодиестеразе III (негликозидни инотропи: амринон, милринон, еноксимон) се примењују у тешким облицима удружене срчане и периферне слабости попут кардиогеног шока, КИС код исхемијске болести срца, сепсе, после кардиохирурских интервенција и код рефрактерне ИС болесника који чекају трансплантацију срца. Исповевају позитивно инотропно дејство и делују као периферни вазодилататори, слично удруженим ефектима добутамина и натријум-нитропрусида. Досадашња искуства их нису квалификовала за ширу примену. Код болесника са терминалном ХСБ доза ових лекова се смањује за 25–50%, док за болеснике на дијализи нема потврђених података [26, 28].

Симпатомиметски амини (допамин, добутамин) су лекови с позитивним инотропним дејством. Преко β_1 -R посредоване стимулације аденилат-циклазе додатно повећававају цитосолску концентрацију јона калцијума.

Допамин је ендогени катехоламин и прекурсор норепинефрина, а сразмерно дози, делује на допаминергичке [(δ) 2–5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] адренергичке [(β_1 + α) 5–10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ и (α) >10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] рецепторе. У рефрактерној КИС лечење почиње дозом од 2–5 $\mu\text{g}/\text{kg}$

min и постепено се повећава до максималне дозе од 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Добутамин је синтетски катехоламин с претежним β_1 и β_2 и слабијим вазоконстрикторним деловањем (α_1). Будући да не подстиче ослобађање ендогених катехоламина, погоднији је код болесника са КИС и придруженом ИБС. Примењује се иницијално 1,0–2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ с постепеном титрацијом на 20–40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, а доза се не прилагођава степену слабости бубрега [7].

Левосимендан је инотропни лек нове генерације који појачава осетљивост миофиламентарног контрактилног апарата на постојећу цитосолску концентрацију јона калцијума. Користи се за лечење акутне или хроничне акутизоване КИС исхемијске етиологије и стањима након кардиохируршких захвата или перкутаних коронарних интервенција (PCI). Дозу треба смањити за 50% код болесника на дијализи [32].

Вазодилататори

Вазодилататори су лекови који су се некада традиционално користили у лечењу ИС, а данас су у извесној мери потиснути ACEI и новијим генерацијама α и β блокатора. Нитрати се примењују у парентералном и пероралном облику у складу с општим препорукама у стањима конгестије плућа и за лечење ангине пекторис. Није потребно прилагођавање дозе код болесника са терминалном ХСБ. Хидралазин може бити користан у лечењу хроничне, а натријум-нитропрусид акутне КИС [7, 24].

Догајна фармаколошка шераија

Она подразумева примену других лекова који могу имати директне или посредне ефекте на квалитет живота болесника са КИС или превенцију компликација КИС.

Антиаритмике треба опрезно користити због лошег инотропног и проаритмогеног ефекта. Не препоручује се примена антиаритмика класе I, а бета-блокатори и амјодарон су лекови избора. Амјодарон успешно конвертује фибрилацију преткомора и одржава синусни ритам и код увећане леве преткоморе, а побољшава и успешност електроконверзије. Даје се у стандардним опадајућим дозама и дозним интервалима, а дозно се не прилагођава степену слабости бубрега. Треба га избегавати код општих контраиндикација: срчане (брадикардија, проширење QRS комплекса, АВ блок) плућне (фиброза), ендокрине (хипотиреоза, хипертиреоза) и др. [13, 28].

Антикоагулантна и антиагрегациона терапија се примењује код болесника с терминалном ХСБ и КИС у пробраним случајевима с анамнезом тромбоемболијских догађаја, ако се процена о оправданости примене врши у складу с важећим препорукама (*Score system for quantifying the risk of an embolic event – CHADS₂*) [33].

Антиагрегациона терапија ацетилсалицилном киселином се користи код болесника с исхемијском болешћу срца или после реваскуларизационих процедура, а доза лека се не мења, као ни за већину других антиагрегационих лекова другачијег механизма деловања (тиклопиридин, абциксимаб) [28]. О примени нове генерације оралних антикоагулантних лекова, као што су инхибитори фактора Ха (апиксабан, ривароксабан) и директни инхибитори тромбина (дабигатран), у овој популацији болесника још нема довољно података [7].

Антилипемиси се могу користити код болесника са КИС исхемијске генезе јер испољавају стабилизирајуће, антиромботичко и антиинфламаторно дејство на ендотел. Сви статини, с изузетком росувастатина, могу се користити и у терминалној ХСБ, док фибрате и никотинску киселину треба избегавати или знатно смањити дозу већ у умерено израженој ХСБ [7, 34].

Лечење анемије рекомбинованим синтетским еритропоетином (*rh-EPO*) са додатком гвожђа или без њега неопходно је јер спречава преобликовање леве коморе и погоршање симптома ИБС и КИС [18, 23].

Хируршке и интервентне кардиолошке процедуре

Хируршки и интервентни кардиолошки поступци су индиковани код ИБС, валвуларних поремећаја и др. Будући да је морталитет годину дана након инфаркта миокарда код дијализираних болесника 59%, а након пет година око 90%, одлуку о примени неке реваскуларизационе процедуре треба донети пре акутног коронарног догађаја или развоја ИС (ЕФ<35–40%). Медикаментно лечење као једина мера треба да буде добро аргументована одлука [35].

Хирушка и интјервенјна реваскуларизација

Хирушка реваскуларизација је метода избора за болеснике с терминалном ХСБ и ИБС, посебно оне на дијализи, али се још не сматра „рутинском“ терапијском процедуром. Коронарно аорто-артеријско/венско премошћавање (*CoBPG*) има извесну предност над интервентним техникама и треба га урадити након оптимизације медикаментне терапије, коронарографске и клиничке процене подобности [36]. Периоперациона смртност за *CoBPG* је већа (3,4% према 8,2–11,1%) него у општој популацији. Годишња стопа смртности након *CoBPG* у општој популацији је 3,8%, код болесника на дијализи 16,9%, а за оне са дијабетичком нефропатијом и периферном артеријском болешћу 23% [37].

Интервентне реваскуларизационе процедуре (PCI) јесу минимално инвазивне, али показују нешто слабије резултате у односу на *CoBPG*. Интрахоспитална смртност код примене металних и леком обложених (DES) стентова је мања (2,7%) него након *CoBPG*, а рестеноза се јавља касније код DES стентова. Вероватно

ћа петогодишњег преживљавања болесника старијих од 65 година са *DES* стентом је незнатно мања (24% према 28%) у односу на *CoBPG* [37].

Електиропериодика

Електротерапија конвенционалним деснокоморским пејсингом није од користи, док је примена двокоморског ресинхронизационог пејсинга (*PM*) корисна код болесника са узнапредовалом КИС (*NYHA III/IV*; $EF < 35\%$), блоком леве гране и широким *QRS* комплексима ($> 120-130\text{ ms}$) јер доводи до побољшања *NYHA* класе и смањења учесталости поновне хоспитализације у току прве године [38, 39].

Имплантилни кардиовертер-дефибрилатор се примењује код болесника с ризиком од напрасне срчне смрти (продужен *QTc* интервал/*QTc* дисперзија, не-супресивна коморска тахикардија или преживели акутни застој срца) и побољшава преживљавање за 25–30% током две године [7, 40]. Аблационе технике су индиковане код болесника с различитим облицима малигних коморских тахиаритмија, а уколико се ураде пре имплантације дефибрилатора, смањује се број испоручених електрошокова [19].

Интрааортна балон-пумпа

Интрааортна балон-пумпа и механичка подршка комори (енгл. *ventricular assist device – VAD*) јесу уређаји којима се обезбеђују помоћ механичкој функцији срца и циркулација неопходна за минимално одрживу перфузију. Интрааортна балон-пумпа је корисна у стањима кардиогеног шока првих неколико дана, али не утиче на преживљавање до месец дана [41]. Механичка подршка комори се „краткорочно“ користи у стањима кардиогеног шока, пролазног погоршања на листи чекања за трансплантацију или за постоперациону подршку. „Дугорочна“ примена предвиђена је за болеснике с рефрактерном КИС [7].

Трансплантација срца

Ово је најбољи начин лечења терминалне ИС код болесника у општој популацији без других значајних коморбидитета, јер савремена имуносупресивна терапија обезбеђује петогодишње преживљавање у више од 70% случајева. Према важећим критеријумима, једна од контраиндикација за трансплантацију срца је слабост бубрега ($ГФ\Phi < 50\text{ ml/min}$ или $Scr > 200\text{ }\mu\text{mol/l}$) [7, 19]. Ипак, код извесног броја болесника који су на механичкој потпори у очекивању трансплантације срца, акутизује се обично већ постојећа слабост бубрега која захтева привремено лечење дијализом. Досад је код мањег броја таквих болесника урађена истовремена трансплантација срца и бубрега, а први резултати су охрабрујући [42].

Методe за замену оштећене функције бубрега

Методe за замену трајно оштећене функције бубрега (трансплантација бубрега и дијализна потпорна терапија – *RRT*) јесу најефикаснији начини за контролу хемодинамске нестабилности и симптома КИС код болесника с терминалном ХСБ.

Трансплантација

Трансплантација је најбољи начин лечења трајно оштећене функције бубрега, али је управо ИС једна од контраиндикација, осим у случају истовремене трансплантације.

Дијализа

Дијализа је стандардни начин лечења болесника са терминалном ХСБ. Постоје бројни модалитети вантелесне (*HD*), телесне перитонеумске (*PD*); интермитентне (*IRRT*) или континуиране (*CRRT*) хемодијализе [43].

Интермитентна хемодијализа (*IHD*) са бикарбонатним пуфером и биокомпатибилном мембраном високог конвективног транспорта (*Kuf* 5–10 ml/h/mmHg) је ефикасан, најдоступнији и најчешће коришћени начини ослобађања вишка телесне воде (1–4 литре по сеанси) и сузбијање симптома код болесника с акутним или хроничном КИС уз могуће хемодинамске поремећаје (хипотензија, грчеви и колапс) [25, 44]. Продужена дневна/ноћна кућна хемодијализа је варијанта учесталих *IHD* и погодује болесницима који не подносе интензивне дијализе. У кућним условима она се може вршити свакодневно у трајању од сат и по до два и по сата или током сваке или сваке друге ноћи у трајању од шест до десет сати. Због могуће трауме васкуларног приступа, потребна је посебна техника пункције васкуларног приступа (енгл. *buttonhole technique*) у исто место [43].

Интермитентна хемодијализација (*IHDF*) на биокомпатибилним, високо проточним ($Kuf \geq 20\text{ ml/h/mmHg}$) мембранама, са *online* припремом инфундата и постдијализационом супституцијом, све је доступнија. Посебно је корисна у лечењу хемодинамски нестабилних болесника, укључујући и оне са КИС који тешко подносе брзо ослобађање вишка телесне воде на стандардној *IHD* [43].

Изолована ултрафилтрација је технички захват који подразумева да се дијализатни проток (једнократно или понављано) заустави обично не дуже од 30 минута. Трансмембрански градијент омогућава претежно изоловану ултрафилтрацију готово без дифузионог транспорта. Користи се пре или за време планираног стандардног дијализног поступка. На тај начин је могуће одстранити од две до четири литре ултрафилтрата (телесне воде) у року од сат-два [45].

Хемофилтрација је процес изоловане вантелесне ултрафилтрације коју делимично прати конвективни

пренос супстанци на дијализаторима високе пропусности (хемофилтри). Ультрафилтрат се елиминисе у великој запремини, а циркулацијску стабилност одржава замена *online* формираног супституента [44].

Хибридни дијализни поступци подразумевају комбинацију предности интермитентне (IHD) и континуиране (CRRT) дијализе и по правилу су намењени лечењу акутне слабости бубрега и срца код интоксикација, сепсе, након снимања уз примену радиоконтрастног средства и кардиохируршких захвата [46].

Перитонеумска дијализа (PD) у готово свим својим модалитетима може бити ефикасан, а некада и једини (изостанак васкуларног приступа) начин лечења КИС [47]. Уснапредовала ИС (NYHA IV) захтева избор оне технике која ће омогућити ефикасну ултрафилтрацију и стабилно хемодинамско стање, што се може обезбедити мануелним (CAPD), а некада ефикасније аутоматским континуираним модалитетима (CCPD) [43]. Акутизација хроничне застојне ИС, укључујући

и едем плућа, захтева увођење тзв. ванредних хиперосмоларних дијализатних измена краћег трајања до остваривања задовољавајуће нето-ултрафилтрације, што се лакше може постићи оптимизираним континуираном PD (OCPD).

ЗАКЉУЧАК

У стручној јавности су углавном усаглашени ставови да је PD због поступније ултрафилтрације, очуване резидуалне диурезе, боље контроле крвног притиска, либералније исхране и узимања лекова (ретенција K^+ уз ACEI/ARBs) погоднији начин лечења у првих неколико година [48]. Ипак, вантелесна хемодијализа, захваљујући бројним техникама којима се може обезбедити ефикасна ултрафилтрација, представља доступну и ефикасну методу за лечење болесника са застојном слабошћу срца [49].

ЛИТЕРАТУРА

1. U.S. Renal Data System. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013.
2. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: 3rd National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(1):1-12.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007; 93:1137-46.
4. Stack GA, Molony AD, Rahman NS, Dosekun A, Murthy B. Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States. *Kidney Int.* 2003; 64:1071-9.
5. Jager JK, Lindholm B, Goldsmith D, Fliser D, Wiecek A, Suleymanlar G, et al. Cardiovascular and non-cardiovascular mortality in dialysis patients: where is the link? *Kidney Int Suppl.* 2011; 1:21-3.
6. Poskurica M. Застојна срчана инсуфицијенција код болесника са оштећеном функцијом бубрега. Други конгрес нефролога Србије, Београд 2012, Књига саžетак; p.13.
7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.* 2012; 33:1787-847.
8. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45(8):968-74.
9. Parfrey SP. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; (Suppl 5):58-68.
10. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe WA, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, et al. Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med.* 1982; 307:205-11.
11. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2010; 362:228-38.
12. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation.* 2000; 102:IV14-IV23.
13. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. Practice Guideline October 2013; *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(16):e147-e239.
14. Flather M, Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet.* 2000; 355:1575-81.
15. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Kardiovaskularne bolesti kod bolesnika koji se leče hemodijalizom. *Biomedicinska istraživanja.* 2011; 2(1):51-61.
16. Poskurica M. Etiopatogeneza i učestalost kardiovaskularnih bolesti u terminalnoj insuficijenciji bubreга. *Škola Dijalize Leskovic '98, Novine u nefrologiji.* 1998; (1):1-15.
17. Poskurica M. Značaj kardiovaskularnih poremećaja za progresiju hronične slabosti bubreга. Sedmi Jugoslovenski kongres za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Niš, 2002; Zbornik radova, 2002; p.HBI-02L, 34-36.
18. Tobli EJ, Silverberg SD. Anaemia and cardiovascular disease. In: *Cardio-Renal Anaemia Syndrome – CRAS: Basic and Clinical Aspects.* Buenos Aires: AWGLA; 2008. p.17-30.
19. Ramarka P, Hill J. *Oxford Handbook of Cardiology.* Oxford: Oxford University Press; 2006.
20. Mark PB, Petrie CJ, Jardine AG. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of brain natriuretic peptide in dialysis and nondialysis-dependent chronic renal failure. *Semin Dial.* 2007; 20(1):40-9.
21. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Dijagnostika i lečenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi. *Vojnosanit Pregl.* 2009; 66(11):897-903.
22. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011; 80(6):572-86.
23. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Slabost srca bolesnika na hemodijalizi: procena i lečenje. *Srp Arh Celok Lek.* 2011; 139(3-4):248-55.
24. Davidović G. Patofiziološke osnove savremene terapije srčane insuficijencije. Kragujevac: Medicinski fakultet Kragujevac, Printell; 2008.
25. Madore F. Inadequate treatment of congestive heart failure in dialysis patients. *CIN 2007*; Available from: <http://www.uninet.edu/cin2007>.
26. Aronoff GR, Bennett WM. *Drug Prescribing In Renal Failure: Dosing Guidelines For Adults And Children.* 5th ed. Philadelphia: Versa Press; 2007.
27. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA.* 2000; 283(10):1295-302.
28. Alpert SJ, Evy AG. Heart failure. In: *Manual of Cardiovascular Diagnosis and Therapy.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.63-100.
29. Cohn N, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 345:1667-75.
30. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med.* 2004; 351:543-51.
31. Seed A, Gardner R, McMurray J, Hillier C, Murdoch D, MacFadyen R, et al. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9(11):1120-7.

32. Puttonen J, Kantele S, Kivikko M, Häkkinen S, Harjola VP, Koskinen P, et al. Effect of severe renal failure and haemodialysis on the pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 2007; 46(3):235-46.
33. Hörl WH. Coumarin use in dialysis patients with atrial [corrected] fibrillation: yes, after individual risk stratification. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(11):3285-7.
34. Anderson JT, Grégoire J, Hegele AR, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 2013; 29(2):151-67.
35. Charytan MD, Kuntz ER. Risks of coronary artery bypass surgery in dialysis-dependent patients – analysis of the 2001 National Inpatient Sample. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:1665-71.
36. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013; 34(38):2949-3003.
37. Shroff RG, Solid AC, Herzog AC. Long-term survival and repeat coronary revascularization in dialysis patients after surgical and percutaneous coronary revascularization with drug-eluting and bare metal stents in the United States. *Circulation.* 2013; 127:1861-9.
38. Bardy HG, Lee LK, Mark BD, Poole EJ. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005; 352:225-37.
39. Leon RA, Greenberg MJ, Kanuru N, Baker MC, Mera FV, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation. Effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *Am Coll Cardiol.* 2002; 39(8):1258-63.
40. Herzog AC, Li S, Weinhandl DE, Strief JW, Collins AJ, Gilbertson DT. Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. *Kidney Int.* 2005; 68:818-25.
41. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2012; 367:1287-96.
42. Yanagida R, Czer LS, Ruzza A, Schwarz ER, Samsir SA, Jordan SC, et al. Use of ventricular assist device as bridge to simultaneous heart and kidney transplantation in patients with cardiac and renal failure. *Transplant Proc.* 2013; 45(6):2378-83.
43. Levy J, Morgan J, Brown E. *Oxford Handbook of Dialysis.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2004.
44. Hrvačević R. Hemofiltracija. In: *Savremene metode dijalize.* 2nd ed. Beograd: Grafolik; 2012. p.239-279.
45. Mulloy LL, Caruana JR, Kozeny AG, Ing ST. Isolated ultrafiltration. In: Nissenson RA, Fine NR. *Dialysis Therapy.* 3rd ed. Philadelphia: Hanley and Belfus; 2002. p.166-170.
46. Topkara KV, Dang CN, Barili F, Cheema HF, Martens TP, George I, et al. Predictors and outcomes of continuous veno-venous hemodialysis use after implantation of a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25(4):404-8.
47. Poskurica M. Izbor među različitim metodama peritoneumske dijalize. In: Nešić V, Stojimirović B, editors. *Kvalitet peritoneumske dijalize.* Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1998. p.223-249.
48. Covic A, Bammens B, Lobbedez T, Segall L, Heimbürger O, van Biesen W, et al. Educating end-stage renal disease patients on dialysis modality selection. *Clin Kidney J.* 2010; 3(3):225-33.
49. Segall L, Covic A. Cardiovascular disease in haemodialysis and peritoneal dialysis: arguments pro haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:59-63.

Congestive Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease

Mileta Poskurica^{1,2}, Dejan Petrović^{1,2}

¹Urology and Nephrology Clinic, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

²Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Cardiovascular disorders are the most frequent cause of death (46-60%) among patients with advanced chronic renal failure (CRF), and on dialysis treatment. Uremic cardiomyopathy is the basic pathophysiologic substrate, whereas ischemic heart disease (IHD) and anemia are the most important contributing factors. Associated with well-known risk factors and specific disorders for terminal kidney failure and dialysis, the aforementioned factors instigate congestive heart failure (CHF). Suspected CHF is based on the anamnesis, clinical examination and ECG, while it is confirmed and defined more precisely on the basis of echocardiography and radiology examination. Biohumoral data (BNP, NT-proBNP) are not sufficiently reliable because of specific volemic fluctuation and reduced natural clearance. Therapy approach is similar to the one for the gen-

eral population: ACEI, ARBs, β -blockers, inotropic drugs and diuretics. Hypervolemia and most of the related symptoms can be kept under control effectively by the isolated or ultrafiltration, in conjunction with dialysis, during the standard bicarbonate hemodialysis or hemodiafiltration. In the same respect peritoneal dialysis is efficient for the control of hypervolemia symptoms, mainly during the first years of its application and in case of the lower NYHA class (II°/III°). In general, heart support therapy, surgical interventions of the myocardium and valve replacement are rarely used in patients on dialysis, whereas revascularization procedures are beneficial for associated IHD. In selected cases the application of cardiac resynchronization and/or implantation of a cardioverter defibrillator are advisable. **Keywords:** congestive heart failure; chronic renal failure; cardiovascular pharmacotherapy

Примљен • Received: 16/07/2013

Прихваћен • Accepted: 04/10/2013