



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



3.LF UK Praha / 1. interna klinika VFNK Praha

Lucia Dobrovodská

**Vývoj rizikových ukazovateľov
u pacientov s kardiorenálnym
syndrómom**

**Development of risk factors in patients with
cardiorenal syndrom**

Diplomová práca

Praha, august 2007

Autor práce: Lucia Dobrovodská

Štúdijský program: Všeobecné lekárstvo s preventívnym zameraním

Vedúci práce: **MUDr. Filip Málek**

Pracovisko vedúceho práce: **I. Interná klinika VFNK Praha**

Dátum a rok obhajoby:

Prehlásenie

Prehlasujem, že som predloženú prácu zpracovala samostatne a použila len uvedené pramene a literatúru. Súčasne dávam zvolenie k tomu, aby táto diplomová práca bola používaná k študijným účelom.

V Prahe dne 19. augusta 2007

Lucia Dobrovodská

Pod'akovanie

Na tomto mieste by som rada pod'akovala MUDr. Filipovi Málkovi za pomoc pri písaní a získavaní informácií pri písaní tejto práce a oboznámenie s problematikou a prácou na ambulancii pre kardiorenálny syndrom.

Obsah

ÚVOD	8
1 KARDIORENÁLNY SYNDRÓM	10
1.1 Definícia	10
1.2 Patogenéza	10
1.3 Rizikové faktory	11
1.4 Klinický obraz	12
1.5 Diagnostika	12
1.6 Terapia	12
2 CHRONICKÁ RENÁLNA INSUFICIENCIA	15
2.1 Definícia	15
2.2 Etiológia	15
2.3 Patofyziológia	15
2.3.1 Glomerulárna hypertenzia	15
2.3.2 Angiotenzín II a rastové faktory	16
2.3.3 Porucha metabolizmu dusíka	16
2.3.4 Porucha transportu iónov	16
2.3.5 Porucha využitia glukózy	17
2.3.6 Dyslipidémia	17
2.3.7 Renálna osteopatia	18
2.3.8 Retencia tekutín	18
2.3.9 Nedostatočná tvorba erytropoetínu	18
2.3.10 Porucha tvorby a funkcie lymfocytov	18
2.3.11 Hypertenzia	18
2.4 Štádia renálnej insuficiencie	19
2.5 Klinický obraz	20
2.6 Diagnostika	21
2.7 Terapia	23
2.7.1 Hlavné zásady konzervatívnej terapie	23
2.7.1.1 Dietologická úprava príjmu bielkovín a energie	23
2.7.1.2 Úprava príjmu tekutín a natria	23
2.7.1.3 Úprava príjmu kálie	23
2.7.1.4 Úprava acidobázickej rovnováhy	24
2.7.1.5 Úprava krvného obrazu	24

2.7.1.6	Liečba arteriálnej hypertenzie	24
3	ZLYHANIE SRDCA	26
3.1	Definícia	26
3.2	Etiológia	26
3.2.1	Hemodynamické príčiny	26
3.2.1.1	Tlakové preťaženie	26
3.2.1.2	Objemové preťaženie	26
3.2.1.3	Prekážka plnenia komôr	26
3.2.1.4	Hyperkinetická cirkulácia	26
3.2.2	Myokardiálne príčiny	26
3.2.2.1	Primárne	26
3.2.2.2	Sekundárne	27
3.2.3	Arytmie	27
3.3	Patogenéza	27
3.4	Patofyziológia	28
3.4.1	Preťaženie srdcovej pumpy	28
3.4.2	Objemové preťaženie srdcovej pumpy	29
3.4.3	Dysfunkcia myokardu	29
3.4.3.1	Primárna systolická dysfunkcia	29
3.4.3.2	Primárna diastolická dysfunkcia	30
3.4.4	Kompenzačné mechanizmy	31
3.5	Delenie	31
3.5.1	Akútne ľavostranné zlyhanie srdca	32
3.5.1.2	Etiológia	32
3.5.2	Akútne pravostranné zlyhanie srdca	32
3.5.2.1	Etiológia	32
3.5.3	Chronické ľavostranné zlyhanie srdca	32
3.5.3.1	Etiológia	32
3.5.4	Chronické pravostranné zlyhanie srdca	32
3.5.4.1	Etiológia	32
3.6	Klinický obraz	32
3.7	Diagnostika	35
3.8	Terapia	36
VÝSKUMNÁ ČASŤ		

1	Cieľ práce	40
2	Súbor pacientov a metodika	40
2.1	Súbor pacientov	40
2.2	Metodika	40
3	Etiológia srdcového zlyhania a nefropatie	44
4	Osud pacientov	44
	ZÁVER	46
	SÚHRN	48
	SUMMARY	49
	ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY	50
	PRÍLOHY	53

ÚVOD

V poslednom období bol zaznamenaný vyšší výskyt renálnej insuficiencie v populácii. Na tomto trende sa podieľa veľké množstvo faktorov, významné je starnutie populácie a to že vďaka pokrokom vo farmakoterapii prežíva akútne koronárne príhody stále viac pacientov. Často ide o pacientov polymorbidných a s multiorgánovým postihnutím ako je diabetes mellitus, hypertenzia, dyslipoproteinémia a iné. Kardiovaskulárny systém a vylučovací systém sú veľmi úzko prepojené cez vazodilatačné a vazokonstrikčné mechanizmy, a navzájom sa ovplyvňujú. Z patofyziologického hľadiska dysfunkcia jedného systému narušuje normálnu funkciu druhého systému. Z vedeckých poznatkov vyplýva že:

Výskyt kardiovaskulárnych ochorení a kardiovaskulárna mortalita je u pacientov, ktorí sa dostanú do konečného štádia renálneho zlyhania (end-stage renal disease - ESRD), veľmi vysoká. Viac ako 43% zo všetkých úmrtí u pacientov v konečnom štádiu renálneho ochorenia je spôsobených kardiovaskulárnou príčinou. Úmrtie na vaskulárne ochorenie je u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou desať až dvadsaťkrát častejšie ako u všeobecnej populácie. (Foley).

Odhaduje sa, že až 75% pacientov s ESRD má hypertrofiu srdca a približne 40% pacientov koronárnu chorobu. Riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality je však vysoké vo všetkých štádiách chronického ochorenia obličiek. Okrem tradičných rizikových faktorov, ktoré sú spoločné pre chronickú renálnu insuficienciu a srdcové a cievne ochorenie, ako je hypertenzia, diabetes mellitus a dyslipidémia, sa na riziku vzniku kardiovaskulárnych ochorení zrejme podieľajú aj faktory spojené s urémiou: renálna anémia a poruchy kalcio-fosfátového metabolismu (2Sarnak).

A naopak:

Je známe, že i mierny pokles renálnych funkcií je spojený s významným vzostupom kardiovaskulárneho rizika (Henry, Fried). V súčasnej dobe máme dostatočné množstvo dôkazov pre to, že vzostup koncentrácie kreatinínu, mierny pokles glomerulárnej filtrácie a prítomnosť proteinúrie sú významnými a nezávislými rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnych ochorení (1Sarnak).

Porucha renálnych funkcií je negatívnym prognostickým faktorom u pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami, u pacientov podstupujúcich perkutánnu koronárnu intervenciu a chirurgickú revaskularizáciu myokardu. (Best, Rao, Gibson).

Táto významná komorbidita viedla odborníkov k tomu že u pacientov s chronickým renálnym a srdcovým postihnutím je prínosom multidisciplinárny prístup a na terapii by sa mali podieľať kardiológ a nefrológ spoločne.

Na I. Internej klinike Vinohradskej fakultnej nemocnice tieto poznatky viedli k založeniu ambulancie pre kardiorenálny syndróm ktorú vedie MUDr. Malek a MUDr. Havrda.

Táto práca je rozdelená na 2 časti. V prvej časti som sa snažila definovať, špecifikovať, objasniť patofyziologické interakcie a rizikové faktory kardiorenálneho syndrómu. Priblížiť diagnostické postupy a terapiu u pacientov s kardiorenálnym syndrómom.

V druhej, výskumnej časti sú uvedené kazuistiky pacientov a výskum zameraný na vývoj rizikových ukazovateľov u pacientov s kardiorenálnym syndrómom, ktorý bol uskutočnený na našej klinike a na ktorom pracovali MUDr. Malek, MUDr. Havrda a Bc. Z. Fruhausova. Na výskumnej časti som sa podieľala sťažami na kardiorenálnej ambulancii a spracovaním dát pre výskum.

1. KARDIORENÁLNY SYNDRÓM

1.1 DEFINICIA

SCRS- z angličtiny severe cardiorenal syndrome je patofyziologický stav, kde srdcová a renálna dysfunkcia vedie k progresívnemu zlyhaniu individuálnych orgánov s následnou kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou ktorá je vyššia ako u všeobecnej populácie.

1.2 PATOGENÉZIA

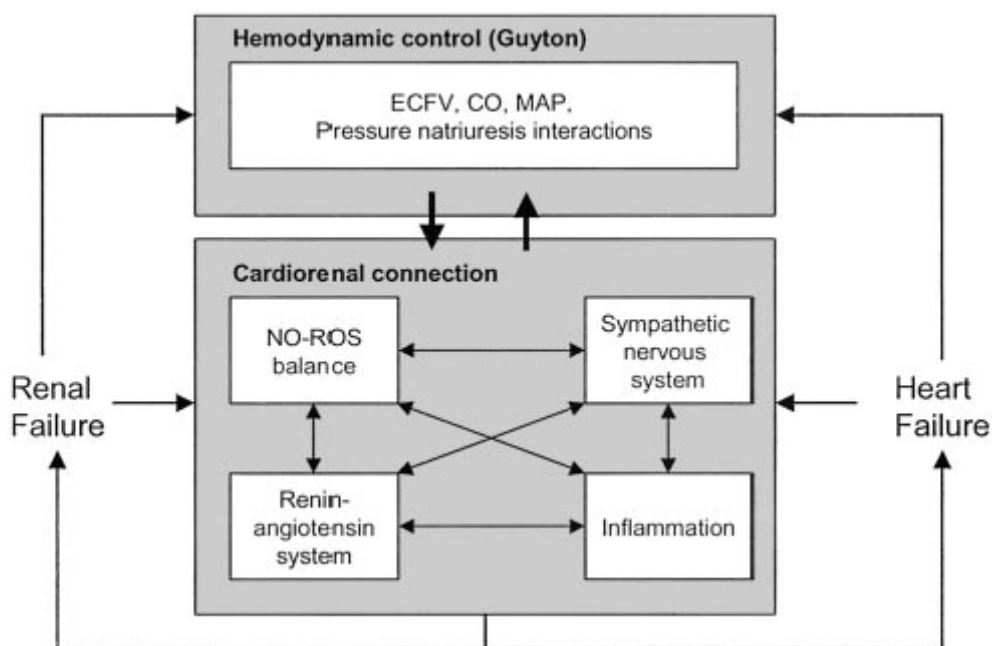
- nadmerná a trvalá aktivácia renin- angiotenzin- aldosteronového systému
- oxidačný stres s následnou tvorbou voľných radikálov
- aktivácia sympatoadrenergného systému
- aktivácia zápalu

Následne dochádza k objemovej expanzii, zníženiu srdcového výdaja, zvýšeniu krvného tlaku a zvýšeniu periférnej vaskulárnej rezistencie.

Vplyvom týchto faktorov dochádza k tzv. circulus vitiosus, ktorý vedie k ďalšiemu poškodeniu a progresii SCRS.

Patofyziologický vzťah medzi srdcovým výdajom, kontrolou objemu extracelulárnej tekutiny a krevným tlakom je dostatočne zrejmí pri hodnotení hemodynamiky u srdcového a renálneho zlyhania. Nedokáže však vysvetliť ďalšie aspekty, ako je akcelerovaná ateroskleróza, progresívne štrukturálne zmeny myokardu a ciev a ďalší pokles renálnych funkcií. Ukazuje sa, že hlavnými komponentami kardioresálného spojenia sú: nadmerná, trvalá a nežiadúca aktivácia systému renin-angiotenzín-aldosteron (RAAS), oxidačný stres charakterizovaný dysbalanciou medzi produkciou oxidu dusnatého a tvorbou voľných kyslíkových radikálov, aktivácia zápalu a v neposlednej rade aktivácia sympatoadrenálneho systému (SAS).

Medzi týmito zložkami kardioresálného spojenia existuje spätná väzba. Hlavnými príčinami kardiovaskulárneho poškodenia pri nadmernej aktivácii RAAS, SAS, oxidčného stresu a zápalu je objemová expanzia, ďalší pokles srdcového výdaja, vzostup periférnej vaskulárnej rezistencie a vzostup krvného tlaku (2Bongartz).



Model srdcovo- renálnej interakcie podľa Guytona

Pokúša sa o vysvetlenie prepojenia rizikových faktorov kardialnych a renálnych a patofyziologie SCRS.

Skratky:

- ECFV- extracelular fluid volume (extracelulárny objem tekutiny)
- CO – cardial ouput (afterload)
- MAP- medium arterial preasure (stredný arteriálny tlak)

1.3 RIZIKOVÉ FAKTORY

Riziko kardiovaskulárnych ochorení vzniká ešte pred dosiahnutím štádia ESRD, a preto je nevyhnutná včasná a pravidelná kontrola rizikových faktorov.

Hlavnými faktormi, ktoré sú spojené s rizikom akcelerovanej aterosklerózy a zodpovedné za vznik ischemickej choroby srdca a infarktu myokardu sú hypertenzia, fajčenie a diabetes mellitus. Ďalej sú faktory špecifické pre renálnu insuficienciu, ako anémia, objemové preťaženie a poruchy kalcio-fosfátového metabolizmu. Faktormi spojenými s rizikom uremickej kardiopatie sú dyslipidémia, hyperhomocysteinémia, oxidačný stres. Ovplyvnenie týchto

faktorov je hlavným princípom kardioprotekcie u pacientov už od počiatočných štádií chronického ochorenia obličiek. (Jungers).

Aká je skutočná kontrola rizikových faktorov a aké je použitie kardioprotektívnych liekov u pacientov s renálnou insuficienciou v praxi ukázala práca Tonelliho (Tonelli). Štúdia zahrňovala 304 pacientov zo 4 kanadských centier v predialyzačnom štádiu renálnej insuficiencie s clearance kreatininu ≤ 75 ml/min. Priemerný vek súboru bol 60.8 roka a priemerná hodnota clearance kreatininu bola 30,3 ml/min. 40% pacientov malo ischemickú chorobu srdca, 80% hypertenziu, 38% diabetes mellitus, 43% pacientov malo dyslipidémiu a 30% boli fajčiari. Štúdia ukázala, že viac ako jedna tretina pacientov nemala optimálnu kontrolu krvného tlaku, len jedna tretina pacientov bola liečená betablokátorami. Inhibitor ACE alebo sartany dostávalo 65% pacientov, antiagregačnú liečbu malo necelých 30% pacientov a len 18,4% pacientov bolo liečených statinmi..

1.4 KLINICKÝ OBRAZ

Klinický obraz zodpovedá klinickému obrazu renálneho a srdcového zlyhania. Bude prebraný podrobne v ďalších kapitolách.

1.5 DIAGNOSTIKA

Kardiorenálny syndróm je zložkou 2 nozologických jednotiek a diagnostika je v rukách kardiológa a nefrológa. Bude tiež prebraná v nasledujúcich kapitolách.

1.6 TERAPIA

Starostlivosť o pacientov so súčasnou srdcovou a renálnou insuficienciou vyžaduje multidisciplinárny prístup založený na spolupráci nefrológa a kardiológa. Terapia pacientov s kardiorenálnym syndrómom zahrňuje postupy spoločné pre pacientov CHSS a CHRI, ako je kontrola rizikových faktorov aterosklerózy, liečba hypertenzie, dyslipidémie, diabetu, liečba závislosti na nikotíne, obmedzenie príjmu soli, liečba diuretikami, a použitie ACEI a sartanov,

tak špecifické postupy liečby pacientov s renálnou insuficienciou: liečba renálnej anémie, korekcia metabolickej acidózy, porúch kalcio-fosfátového metabolizmu a terapia hyperurikémie. Samozrejme v terapii vylučujeme používanie nefrotoxických liekov.

Pri výbere terapie u pacientov s kardiorenálnym syndromom treba mať na pamäti že nie všetky lieky s kardioprotektívnym účinkom sú vhodné pre pacientov s renálnym zlyhaním. Klinické štúdie dokázali, že inhibitory ACE, betablokátory a spironolakton zlepšujú prognózu pacientov s CHSS. V týchto štúdiách však bola jedným z vylučovacích kritérií renálna insuficiencia. Prítomnosť renálnej insuficiencie (GFR < 60 ml/min) sa vyskytuje až u jednej tretiny pacientov s CHSS. Dôkazy o prospešnosti liečby ACEI máme u jedincov s miernou a stredne závažnou renálnou insuficienciou (GFR 30 – 60 ml/min), dôkazy o kardioprotektívnom účinku ACEI u pacientov s pokročilou RI (GFR < 30 ml/min) chybajú. Kardioprotektívny účinok betablokátorov je zrejme na stupni renálneho poškodenia nezávislý. Spironolakton snižoval mortalitu pacientov s pokročilým CHSS, ale subanalýza pacientov s renálnou insuficienciou ukázala väčšie riziko hyperkalémie u tejto podskupiny (Málek).

U pacientov, ktorí sa dostanú do stadia ESRD sú veľmi významné kvalitatívne zmeny lipidov: okrem vzostupu koncentracie triglyceridov a VLDL (very low density lipoprotein) častíc sa zvyšujú aj hladiny niektorých apoproteínov (apo B, apo C III a apo E). Mení sa aj kvalita lipoproteínových častíc, ktoré sú viac aterogénne.

Na druhú stranu, dyslipidémia predstavuje u jedincov s normálnou funkciou obličiek rizikový faktor vzniku a progresie renálnej insuficiencie.

Zmeny koncentrácií lipidov hlavne triglyceridov a LDL (low density lipoprotein) cholesterolu zvyšujú riziko proteinúrie, poklesu glomerulárnej filtrácie a renálneho poškodenia. Nepriamym dôkazom o význame dyslipidémie pre vznik renálnej insuficiencie sú experimentálne práce dokazujúce, že hypolipidemická liečba statínmi obmedzuje renálne poškodenie u zvieracích modelov (Agarwal). Dôkazy o priaznivom efekte hypolipidemickej terapie statínmi u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom na zmenu renálnych funkcií máme už aj z klinických štúdií. V štúdií Heart Protection Study u viac ako

20 000 jedincov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom liečba simvastatinom v dávke 40mg denne viedla v porovnaní s placebom k menšiemu poklesu GFR v priebehu sledovania po dobu 4,6 roku a tento efekt bol veľmi významný ($p < 0.0001$) (MRC/BHF). Subanalýza 690 pacientov s $GFR < 60\text{ml/min}$ zo štúdie CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trial) ukázala, že pravastatin v dávke 40mg zpomalil pokles renálnych funkcií v porovnaní s placebom a najväčší efekt bol zaznamenaný u pacientov s proteinúriou a u jedincov s $GFR < 40\text{ ml/min}$ ($p = 0.0001$). (Tonelli).

Najrozsiahlejšia štúdia, ktorá sa problematikou efektu hypolipidemickej terapie statinmi na vývoj renálnych funkcií zaoberala, bola grécka štúdia GREACE (Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation Study). (Athys). U 1600 pacientov s ischemickou chorobou srdca a zachovalou renálnou funkciou s koncentráciou kreatininu $< 115\ \mu\text{mol/l}$ bola liečba atorvastatinom v dávke 10 až 80 mg (24 mg priemerná dávka) spojená v priebehu troch rokov so vzostupom GFR o 12% v porovnaní so štandardnou starostlivosťou (ktorá u časti pacientov tiež zahrňovala liečbu statinmi), kedy došlo k poklesu GFR o 5.3% a tento rozdiel bol veľmi významný ($p < 0.0001$). Najväčší efekt atorvastatinu bol dosiahnutý u jedincov s priemernou GFR 61 ml/min. Účinok hypolipidemickej terapie atorvastatinom na zlepšenie renálnych funkcií je závislý na dávke. To ukázala subanalýza štúdie TNT (The Treating to New Target Study) (LaRosa). Štúdia porovnávala bezpečnosť a účinnosť intenzívnej hypolipidemickej terapie dávkou atorvastatinu 80 mg a bežne používanú dávku atorvastatinu 10mg u pacientov so stabilnou ischemickou chorobou srdca. K zlepšeniu renálnych funkcií došlo pri oboch dávkach atorvastatinu. Intenzívna terapia vyššou dávkou mala však účinnosť na zvýšenie GFR významne vyššiu.

2 CHRONICKÁ RENÁLNA INSUFICIENCIA

2.1 DEFINÍCIA

Chronická renálna insuficiencia je ireverzibilný pokles glomerulárnej filtrácie pri zániku funkčného parenchýmu obličiek.

Incidenca: 40-60/ 100 000 za rok

2.2 ETIOLÓGIA

- diabetická nefropatia
- vaskulárna hypertenzná nefroskleróza
- chronická glomerulonefritída
- chronická pyelonefritída
- analgetická nefropatia
- polycystická nefropatia
- ostatné: SLE, myelom.....

2.3 PATOFYZIOLÓGIA

Chronické zlyhanie obličiek je dlhodobý a zložitý patologicky a patofyziologický proces. Podieľajú sa na ňom nasledujúce procesy:

2.3.1 Glomerulárna hypertenzia

Na základe experimentálnych štúdií na animálnych modeloch sa predpokladá, že organizmus kompenzuje zánik nefrónov tým že poklesne preglomerulárna cievna rezistencia v obličkách. Tým sa zvýši prietok krvi cez existujúce glomeruly ale súčasne sa zvýši tlakový gradient v glomerulárnych kapilárach. Vzniká glomerulárna hypertenzia. Zníženie rezistencie a zvýšenie glomerulárneho tlaku zabezpečuje hyperinfiltráciu v existujúcich glomeruloch.

Hyperfiltrácia je faktor ktorý vedie k zániku týchto ešte existujúcich glomerulov. Vzniká bludný kruh pri ktorom je glomerulov čoraz menej, tým sú viac hyperinfiltrované a tým rýchlejšie zanikajú. V tomto procese majú významný protektívny vplyv ACE inhibítory, ktoré znižujú systémovú hypertenziu a robia vazodilatáciu eferentných arteriol. Tým dochádza k zmene intraglomerulárnej hemodynamiky a zníženie filtračného tlaku a spomalenie zániku nefrónov.

Signifikantne znižujú proteinúriu a progresiu štrukturálnych zmien v obličkách. Najväčší benefit majú u pacientov s inzulínodependentným diabetom.

2.3.2 Angiotenzin II a rastové faktory

Angiotenzín pôsobí tiež ako rastový faktor a indukuje expresiu TGF-beta v bunkách hladkej svaloviny a v mezangialnych bunkách. Dochádza tak k vzniku fibrózy. Aj tu sa uplatňuje protektívny vplyv ACE inhibítory.

Ďalším rastovým faktorom je PDGF(plateled derived growth factor) Jeho efekt sa zvyrazňuje pri vysokej hladine glukózy. A nakoniec IGF -1(insuline like growth factor) ktorý stimuluje hyperpláziu buniek a dochádza k zmnoženiu mezangialnej hmoty.

2.3.3 Porucha metabolizmu dusíku

Urea predstavuje asi 80% dusíka vylučovaného močom. Je to produkt metabolizmu ktorým sa vylučujú z tela dusíkaté látky ako metabolity bielkovín aminokyselín a nukleových kyselín. U pacienta s chronickým renálnym poškodením sa retinujú dusíkaté látky v organizme. Uremické toxíny poškadzujú transport ionov cez membrány. Pri úbytku funkčného parenchýmu obličiek sa v plazme zvyšuje hladina polypeptidových hormónov, luteinizačný hormón, parathormon, inzulín, glukagon, rastový hormón, prolaktin. Nejde len o ich zníženie metabolizáciu ale aj zvýšenie produkciu pri chronickom zlyhaní obličiek.

2.3.4 Porucha transportu ionov

Ako som vyššie uviedla dochádza k porušeniu membrán a tým aj transportu ionov. Na prvom mieste sa to týka ionov natria. Natrium je hlavný extracelulárny ion. Eflux sodíkových ionov je potrebný pre udržanie membránového potenciálu. Tým sa súčasne zabezpečuje influx draslíkových ionov do buniek. Uremické toxíny inhibujú tento proces, spôsobujú pokles aktivity Na-K-ATP-ázy najvýraznejšie sú zmeny v bunkách erytrocytov, leukocyto, a kostrových svalov. Sodík na druhej strane v bunke spôsobuje osmotickú hyperhydratáciu a vedie k retencii natria a vody.

Intracelulárne kalium je výrazne znížené. Tento pokles býva spôsobený hnačkami, zvracaním, niektorými diuretikami a dietou. Kalium sa stráca aj pre zvýšený tubulárny prietok moču. Ide hlavne o nedostatočnú resorbciu v proximálnom tubule a zvýšenú sekréciu v tubule distálnom. Na tomto procese

sa podieľa zvýšená produkcia aldosteronu pri urémii. Hladina extracelulárneho kalía sa udržiava v normálnom rozmedzí, prípadne je zvýšená. Najčastejším dôvodom hyperkalémie je presun intracelulárneho kalía do krvi pri metabolickej acidóze. Súčasne je tlmený prienik kalía do buniek pre relatívnu inzulínorezistenciu. Hyperkalémia môže viesť k závažným poruchám srdcového rytmu.

Koncentrácia fosfátov v plazme sa pri renálnej insuficiencii zvyšuje. Dochádza k vstupu fosfátov do kostí. V dôsledku toho dochádza k hypokalcémii. Hypokalcémia spôsobuje zvýšené vylučovanie parathormónu. Hypokalcémia je spôsobená aj neschopnosťou obličiek syntetizovať aktívnu formu vitamínu D₃. Pri nízkej hladine D₃ sa znižuje vstrebávanie kalcia z čreva a pri významnej renálnej insuficiencii aj schopnosť parathormónu mobilizovať kalcium z kostí.

2.3.5 Porucha využitia glukózy

Pri urémii je zhoršená schopnosť metabolizovať glukózu. Dochádza k spomaleniu poklesu glukózy v plazme po jedle. Súčasne dochádza k spomalenému metabolizovaniu inzulínu a jeho vyššej koncentrácii v plazme. Aj napriek tomu je hladina glukózy zvýšená. Glukózová intolerancia vyplýva zo zvýšenej rezistencie periférnych tkanív na inzulín a súčasne je znížené odbúravanie glukagonu.

2.3.6 Dyslipidémia

Uremický pacienti majú zvýšenú hladinu triacylglycerolov a lipoproteínov v plazme. Aktivita lipoproteínovej lipázy je znížená a tvorba VLDL v pečeni zvýšená. Tieto abnormality sú rizikovým faktorom aterosklerózy.

Práca Tonelliho a spoluautorov (Tonelli) ukázala v súbore pacientov v predialyzačnom štádiu chronickej renálnej insuficiencie výskyt dyslipidémie u 43% jedincov. Je známe, že už mierny vzostup koncentrácie kreatinínu je spojený so vzostupom koncentrácie triglyceridov a poklesom HDL (high density lipoprotein) cholesterolu. U pacientov, ktorí sa dostanú do štádia ESRD sú kvantitatívne zmeny lipidov výraznejšie. Okrem vzostupu koncentrácie triglyceridov a VLDL (very low density lipoprotein) častíc sa zvyšujú aj hladiny niektorých apoproteínov (apo B, apo C III a apo E). Mení sa i kvalita lipoproteínových častíc, ktoré sú viac aterogénne.

Na druhú stranu, dyslipidémia predstavuje u jedincov s normálnou funkciou obličiek rizikový faktor vzniku a progresie renálnej insuficiencie.

Zmeny koncentracie lipidov hlavne triglyceridov a LDL (low density lipoprotein) cholesterolu zvyšujú riziko proteinúrie, poklesu glomerulárnej filtrácie a renálneho poškodenia.

2.3.7 Uremická osteodystrofia

Poruchy kostí medzi ktoré patrí osteomalácia, osteoartróza, osteofibróza, a poruchy rastu kostí u detí.

2.3.8 Retencia tekutín

Predstavuje veľkú objemovú zaťaž pre srdce. Dochádza hlavne k preťaženiu pravej komory (zvyšuje sa preload) a súčasne sa zvyšuje srdcový výdaj. Postupne sa vyvíja syndróm respiračnej tiesne ARDS a dochádza k zhoršeniu srdcovej funkcie.

2.3.9 Nedostatočná syntéza erytropoetínu

Dochádza k vzniku normochrómnej, normocytárnej anémie. Jej vzniku napomáha útlm erytropoézy spôsobený retinovanými toxínmi. Toxické látky spôsobujú predčasnú hemolýzu erytrocytov.

2.3.10 Porucha tvorby a funkcie lymfocytov

Objavuje sa lymfopénia a atrofia lymfatického tkaniva. Lymfocyty sú porušované toxickými látkami, ktoré sa nachádzajú v sére.

2.3.10 Hypertenzia

Obličky regulujú arterialny tlak vďaka svojej schopnosti vylučovať sodík a vodu v závislosti od veľkosti arterialneho tlaku. Každé zvýšenie arterialneho tlaku zosilní vylučovanie sodíku a vody, tento jav sa nazýva tlaková diuréza a natriuréza. Naopak pokles tlaku spôsobí zmenšenie diurézy aby sa zachoval cirkulujúci objem. Regulácia prebieha cez systém renin- angiotenzín-aldosteron.

Pri chronickom zlyhaní obličiek dochádza k zvýšenému objemu intravaskulárnej tekutiny, zvyšuje sa venózný návrat, srdcový výdaj a arterialny tlak. Pri zmenšení renálnej exkretnej kapacity je potrebné pre zaistenie dostatočnej diurézy vyšší arterialny tlak. Sekundárne sa zvyšuje cievný odpor. Normálny tlak a objem je možné v tomto prípade dosiahnuť len obmedzením príjmu vody alebo dialýzou.

- III. preterminálne zlyhanie obličiek: kreatinín v sére nad 450 $\mu\text{mol/l}$ ak je nad 600 objavujú sa príznaky urémie a hovoríme o zlyhaní obličiek.
- IV.terminálne zlyhanie (urémia) nad 600 – 700mmol/l progresia uremických príznakov, je nutná dialýza.

Pri posudzovaní štádia renálneho ochorenia si treba uvedomiť že zmeny hladiny sérového kreatininu sa objavujú až po poklese glomerulárnej filtrácie pod 25%. Renálna insuficiencia je stav kedy je hodnota glomerulárnej filtrácie 20- 50% normy. Pod 20% hovoríme o renálnom zlyhaní- urémii.

2.5 KLINICKÝ OBRAZ

Chronická insuficiencia obličiek nemusí mať až do veľmi pokročilých štádií žiadnu klinickú symptomatológiu a býva často zistená náhodne pri inom vyšetrení.

Uremický syndróm:

- Všeobecné príznaky: foeror uremicus, slabosť, pruritus, slamovo-žltá farba kože, smäd, polyúria. Pri dekompenzácii renálnej insuficiencie pokles diurézy a vzostup hmotnosti, spôsobené opuchmi (kontrola hmotnosti)
- Centrálny nervový systém: poruchy koncentrácie, porucha vedomia-somnolencia, sopor, kóma, psychózy, polyneuropatie, záchvaty tonicko-klonických kŕčov, hyperreflexia.
- Pľúca: edém pľúc, uremická pleuritída
- Srdce a krvný obeh: hypertenzia a preťaženie ľavého srdca, perikarditída arytmia. V terminálnom štádiu je hypertenzia spôsobená dvoma mechanizmami: retencia H_2O a sodíku, zlepši sa dialýzou a ak je spôsobena aktiváciou RAAS- neovplyvní ju dialýza.
- Gastrointestinálny systém: uremická gastroenteritída, hnačky, zvracanie, a nasledná dehydratácia.
- Hematopoetický systém: normocytová normochrómna anémia v dôsledku zníženej hematopoézy nedostatkom erytropoetinu, uremické toxíny

spôsobujú hemolýzu, strata krvi a železa. Trombocytopenia, trombocytopenia.

- Porucha imunitného systému: až 50% pacientov má neúčinné očkovanie proti HBV.
- Renálna osteopatia: kombinácia osteomalacie(nedostatok kalcitriolu) osteitis fibrosa (nadbytok parathormonu).

2.6 DIAGNOSTIKA

Anamnéza

Klinický obraz

Laboratórne vyšetrenie:

Sérum

- zvýšená urea a kreatinín, dlhodobé sledovanie hodnôt kreatinínu dovoľuje posúdiť priebeh insuficiencie.
- znížený clearance kreatinínu
- porucha elektrolytov závislá na diuréze, zvracaní, hnačkách
- metabolická acidóza prejavujúca sa Kusmailovým dýchaním
- porucha glukózovej tolerancie
- hypertriglyceridémia

Moč

- špecifická hmotnosť moču 1010,
- osmolalita menej ako 600 mmol/kg
- glykozúria

Sonografia: pri chronickej glomerulonefritíde a pyelonefritíde sú obličky zvrátené s nepravidelným povrchom a redukciou parenchýmu. Pri obštrukčných poruchách je mestnanie v panvičke.

Funkčné vyšetrenie

MDRD z multicentrickej štúdie (Levey 1999) ktorá sa zaoberala vplyvom zníženej proteínovej diety na rýchlosť progresie chronického renálneho zlyhania. (Modification of Diet in renal Disease)

Pre vyšetrenie potrebujeme údaje

- koncentrácia kreatinínu v sére
- koncentrácia urey
- albumín
- základné demografické údaje: vek, pohlavie, rasa

Výhody: finančná nenáročnosť, spoľahlivosť, nie je nutný zber moču. Existujú početné modifikácie, výpočet bez hodnôt albumínu a demografických údajov.

Nevýhody: vyšetrenie nie je validne pre deti pod 18 rokov a výsledok môže byť skreslený ak má pacient ochorenie s hypoalbuminémiou (nefrotický syndróm, zlyhanie pečene), používa sa len u pacientov s chronickým renálnym zlyhaním.

Cocroft a Gault

$$C(kr) = \frac{(140 - vek) * m}{49 * P(kr)}$$

U žien sa vypočítaná hodnota násobi faktorom 0,85.

Toto vyšetrenie sa dnes veľmi nepoužíva. Je nespoľahlivé u pacientov s retenciou tekutín a zvýšením podielu telesného tuku. Výhodou je že nie je nutný zber moču.

Clearance kreatinínu

Zisťujeme mieru glomerulárnej filtrácie.

Pre toto vyšetrenie je potrebné poznať koncentráciu kreatinínu v sére $C(s)$ a v moči $C(u)$ ďalej objem moču V vyprodukovaný v určitom časovom intervale: 8,12,24hodín.

$$C(kreatinínu) = \frac{C(U)}{C(S)} * V$$

Nornálna hodnota je okolo 2.0ml/s/1,73m²

Množstvo vylúčeného creatinínu odpovedá množstvu prefiltrovanej plazmy za jednotku času .A vzťahuje sa na povrch tela 1,73m².

2.7 TERAPIA

Konzervatívna liečba u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a renálnym zlyhaním zpočívá v ovplyvnení metabolických a funkčných odchýliek, a hlavne v liečbe hypertenzie.

Je dôležité zahájiť konzervatívne liečebné postupy už v počiatocnom štádiu sníženia renálnych funkcií v dobe, kedy je hladina sérového kreatinínu len ľahko zvýšená (dosiahne hodnoty okolo 150 $\mu\text{mol/l}$) tak, aby všetkými dostupnými liečebnými postupmi bola zpomalená respektíve i zastavená progresia chronického renálneho ochorenia. Nejneskôr v tomto štádiu by mala byť tiež objasnená etiológia základného ochorenia, ktoré by mohlo byť priamo liečebne ovlivniteľné.

2.7.1 Hlavné zásady konzervatívnej terapie

2.7.1.1 *Dietologická úprava príjmu bielkovín a energie*

Dieta je určovaná individuálne podľa stupňa sníženia renálnych funkcií a metabolického stavu pacienta.

2.7.1.2 *Úprava príjmu tekutín a natria*

Pacient v štádiu chronickej renálnej insuficiencie môže byť ohrozený retenciou tekutín, ako aj dehydratáciou (často neadekvátnou restrikciou natria a tekutín a podávaním diuretík). Hypervolémia sa môže prejavovať hypertenziou až známkami srdcovej insuficiencie. Dehydratácie vedie k ďalšiemu zníženiu reziduálnej glomerulárnej filtrácie s následným zvýšením sérového kreatinínu a urey. Predstavu o bilancii sodíka získame sledovaním jeho príjmu (potrava, infúzie, lieky) a vylučovania.

2.7.1.3 *Úprava príjmu kalia*

V terminálnych štádiách chronickej renálnej insuficiencie je pacient ohrozený rozvojom hyperkalémie. Ak je tendencia k rozvoji hyperkalémie, podávame furosemid, ktorý môže zvýšiť vylučovanie kalia reziduálnymi nefrónmi. Pokiaľ ani vysoké dávky furosemidu nestačia k zníženiu sérového kalia dajú sa krátkodobo podávať i iontomeniče (napr. Sorbisterit), ktorý umožní zvýšené vylučovanie kalia črevom. K zvládnutiu akútnych a nebezpečných

hyperkalémií používame i. v. podanú hypertonickú glukózu s inzulínom a kalcíom.

2.7.1.4 Úprava acidobázickej rovnováhy

Štúdie z posledných rokov ukázali , že trvajúca ťažšia acidóza má nepriaznivé metabolické dôsledky (proteinový katabolizmus, renálna osteopatia, anémia a pod.). Pacientom upravujeme vnútorné prostredie najčastejšie pomocou NaHCO_3 . Alkalizačný účinok má tiež CaCO_3 ktorého podávanie je indikované pri poruchách kalcio-fosfátového metabolizmu.

2.7.1.5 Úprava krvného obrazu

Podávame rekombinantný ľudský erytropoetin, súčasne s preparátmi Fe. Ďalej podávame pyridoxín a kyselinu listovú.

2.7.1.6 Liečba arteriálnej hypertenzie

Hypertenzia urýchľuje zánik reziduálnych nefrónov a progresiu chronickej renálnej insuficencie. Zásady liečby arteriálnej hypertenzie zahŕňujú normalizáciu telesnej hmotnosti a adekvátny príjem soli.

Z hľadiska medikamentózneho sa javí v súčasnej dobe perspektívne použitie antihypertenzív zo skupiny *angiotensín - konvertujúceho enzýmu (ACEI)* , ktoré snižujú krvný tlak ovplyvnením periférnej cievnej resistencie. Na komplexnom vasodilatačnom účinku sa podieľa znížená tvorba angiotenzínu II ktorá vedie k sníženiu sekrécie aldosteronu s následným zvýšeným vylučovaním sodíku a retenciou kalía. Inhibícia angiotenzínu II obmedzuje aj jeho proliferatívny účinok.

Liečbu pacientov v CHRI zahajujeme vždy nízkou úvodnou dávkou (polovica až tretina doporučenej dávky), ktorú postupne (pri kontrolách sérového kreatinínu a kalía) zvyšujeme.

Blokátory kalciových kanálov vedú k poklesu tonu svalových arterií a systémovej vasodilatácii. Sú všeobecne dobre tolerované, zvlášť lieky II a III. generácie a retardované formy z liekových skupín ktoré neobsahujú dihydropyridín .

Blokátory angiotenzínu II – AT 1 receptoru predstavujú skupinu antihypertenzív, ktorých mechanizmus spočíva v znížení periférnej cievnej resistencie vasodilatačným účinkom zprostredkovaným selektívnou blokádou

angiotenzinových receptorov typu 1 (AT1). Vedú k úplnej inhibícii renin – angiotenzinového systému, pretože navyše bránia účinku angiotenzínu II vznikajúcemu alternatívnymi cestami. Zvýšenú opatrnosť je treba mať pri poklese glomerulárnej filtrácie pod 0,25 ml/s.

Hodnoty TK musia byť podľa súčasných názorov dlhodobo udržiavané na hodnotách okolo 125/80. Len tak sa dá dokázať renoprotektívny účinok (ACE inhibitorov) a dlhodobé zníženie proteinúrie.

Výhodné je tiež použitie diuretik, ktoré môžu pomôcť udržať aj vyrovnanú bilanciu Na a K. V pokročilých štádiách renálnej insuficiencie a následne zlyhaní nepodávame kalium šetrice diuretiká. Príjem sodíku v diete musí odpovedať jeho močovým ztratám. Výrazné obmedzenie príjmu sodíku robíme len pri ťažko korigovateľnej hypertenzii a opuchoch.

3 Zlyhanie srdca

3.1 DEFINÍCIA

Srdcové zlyhanie (insuficiencia) je stav kedy abnormálna srdcová funkcia má za následok neschopnosť srdca prečerpávať krv v miere ktorá je potrebná pre aktuálnu metabolickú aktivitu tkanív za predpokladu dostatočného žilného návratu.

3.2 ETIOLÓGIA

3.2.1 hemodynamické príčiny

3.2.1.1 tlakové preťaženie

- systémová hypertenzia
- koarktácia aorty
- aortálna stenóza
- stenóza pľúcnice
- pľúcna hypertenzia

3.2.1.2 objemové preťaženie

- insuficiencia chlopní
- zkratové vady
- vzostup intravaskulárneho objemu

3.2.1.3 prekazka plnenia komor

- mitrálna stenóza, tricuspídálna stenóza
- perikardialna konstriktia
- srdcová tamponáda
- reštriktívna kardiomyopatia

3.2.1.4 hyperkinetická cirkulácia

- periférne arteriovenózne pístele
- ťažká anémia
- cirhóza pečene

3.2.2 myokardialne príčiny

3.2.2.1 primárne

- kardiomyopatie
- myokarditídy

3.2.2.2 sekundárne

- ischemická choroba srdca, koronárna choroba, infarkt myokardu, postinfarktové srdcové aneurizma
- toxické poškodenie (alkohol, kobalt, cytostatika)
- metabolické postihnutie (diabetes melitus, hypertyreóza)
- infiltratívne choroby myokardu
- systémové choroby spojiva s postihnutím myokardu
- neuromuskulárne ochorenie

3.2.3 arytmie

- bradyarytmie
- tachyarytmie

Ďalej môže ísť o ľavostranné, pravostranné, alebo obojstranné zlyhanie srdca. Ďalšie delenie je na akútne a chronické, prípadne v patofyziológii sa používa pojem zlyhanie dopredu a dozadu.

3.3 PATOGENÉZA

Častým mechanizmom zlyhania srdca je zníženie kontraktility. Toto zníženie je spôsobené ztrátou kardiomyocytov alebo ich dysfunkciou ďalej fibrózou myokardu alebo nahromadením amyloidu.

K zlyhaniu srdca môže dôjsť aj pri normálnej kontraktilite ak je srdce vystavené nadmernému tlakovému preťaženiu tj. veľkému zvýšeniu afterloadu, napríklad pri akútnej hypertenznej kríze.

Ďalšou príčinou je objemové preťaženie tj. náhle zvýšenie preloadu, pri náhle vzniknutej aortálnej alebo mitrálnej regurgitácii a ruptúre medzikomorového septa.

K zlyhaniu srdca môže dôjsť aj inými spôsobmi ako sú napríklad poruchy elektrickej aktivity ktoré spôsobujú arytmie. Vrodené a získané vady, vysoký arteriálny tlak, alebo problémy periférnej cirkulácie.

3.4 PATOFYZIOLÓGIA

3.4.1 Tlakové preťaženie srdcovej pumpy- zvýšenie afterloadu

Na udržanie optimálnej cirkulácie je za určitých podmienok nutné zvýšiť tlak, ktorým je krv vypudzovaná zo srdca. Príčinou môže byť zvýšenie periférnej rezistencie alebo stenóza aortálnej chlopne. Každý oddiel srdca je schopný v závislosti na mohutnosti svojej steny zvyšovať tlak v priebehu kontrakcie až do určitej maximálnej hodnoty. Napríklad v prípade pravej komory, ktorá nie je prispôbená práci voči väčšiemu odporu sa uvádza že je schopná vyvinúť maximálny tlak 40- 100mmHg. Ľavá komora až 300 mmHg . Normálne tlaky v jednotlivých oddieloch srdca sú uvedené v tabuľke. V prípade že by ani pri tomto tlaku nedošlo k vypudeniu krvi, bude tepový objem a ejekčná frakcia nulová. Cirkulácia sa zastaví a nastane akútne zlyhanie srdca. **Na tomto príklade je vidieť že tlakové preťaženie komory spôsobí zmenšenie ejekčnej frakcie a tepového objemu** a preto aj zväčšenie objemu krvi, ktorý ostáva po kontrakcii v srdci. (reziduálny systolický objem). K zväčšenému objemu krvi ktorý zostal v komore pritečie určitý objem krvi počas diastoly. Ten je samozrejme menší, lebo proti nemu pôsobí zvýšený diastolický tlak vo vnútri komory, ktorý pôsobí proti jej plneniu. Dochádza k zvýšeniu diastolickej náplne a tým aj k zvýšeniu preloadu. Následná kontrakcia bude silnejšia, tepový objem sa zväčší a dosiahnutý systolický tlak bude vyšší.

Pri akútnom tlakovom preťažení môže dôjsť ku kompenzačným mechanizmom ako je aktivácia sympatiku. Katecholamíny zvýšia kontraktilitu a tepový objem môže ostať zachovaný aj za cenu vyšších tlakov vytváraných komorou bez toho aby sa zvýšil preload, reziduálny objem a znížil sa ejekčná frakcia.

Pri chronickom tlakovom preťažení sa komora adaptuje koncentrickou hypertrofiou. Táto hypertrofia zlepšuje jej kontraktilitu ale zhoršuje diastolickú funkciu a dochádza k zvýšeniu vnútrokomorového tlaku na konci diastoly. Vyšší tlak znižuje plnenie komory krvou z príslušnej predsieni. V prípade ľavej komory sa vyšší diastolický vnútrokomorový tlak prenáša do pľúcnej cirkulácie, kde pôsobí postkapilárnu formu pľúcnej hypertenzie prípadne pľúcny edém. Dlhodobé tlakové preťaženie nakoniec poškodzuje aj systolickú funkciu komory,

a aj cez pretrvávajúcu hypertrofiu dochádza k zníženiu kontraktility. Nakoniec môže dôjsť aj k jej dilatácii čo je priaznivé vzhľadom k nebezpečeniu pľúcneho edému ale znižuje sa ejekčná frakcia.

3.4.2 objemové preťaženie srdcovej pumpy

Množstvo krvi prečerpávané komorami sa pohybuje od 5- 25 litrov za minútu v závislosti na aktuálnej fyzickej aktivite. Niekedy sa dlhodobo zvyšuje objem prečerpávanej krvi ľavou alebo pravou komorou alebo oboma bez toho aby to bolo spôsobené zvýšenou fyzickou aktivitou. Pre tento jav používame termín hyperkinetická cirkulácia. Dochádza pri tom k objemovému preťaženiu srdca, pretože sa zvyšuje tepový objem následkom preloadu a celkový objem prečerpanej krvi. Pri chronickom procese sa srdce prispôsobuje dilatáciou, nekôr aj hypertrofiou. Väčší diastolický objem dilatovanej komory znižuje vnútrokomorový tlak na konci diastoly a znižuje tak preload. Dilatácia znamená zväčšenie vnútorného objemu za cenu vyššieho diastolického rozťahnutia. Práca myokardu je potom náročnejšia pretože sa zvyšuje napätie v jeho stene. Zvyšuje sa potreba kyslíka pre dilatovaný myokard. Toto zvýšené napätie čiastočne znižuje následná hypertrofia, pretože sa napätie rozloží na väčšie množstvo myofibríl. Aj v tomto prípade dochádza neskôr k zníženiu kontraktility myokardu a k sekundárnej systolickej dysfunkcii, z nie zcela jasných príčin.

Zvýšené napätie v stene myokardu indukuje v predsieňach sekreciu natriumuretického peptidu A (atriálneho ANP) a v komorách peptidu B (BNP). K ich sekrecii dochádza pri zvýšení napätia myocytov. K tomuto dochádza pri objemovom preťažení. Tieto hormóny zvyšujú vylučovanie Na a H₂O obličkami a tým znižujú extracelulárny objem plazmy. Vyvolávajú tiež vazodilatáciu arteriol a znižujú periférny odpor cievneho riečiska. Pôsobia teda proti účinku sympato-adrenálneho systému a systému R-A-A ktoré zhoršujú zlyhanie srdca.

3.4.3 Dysfunkcia myokardu

3.4.3.1 Primárna systolická dysfunkcia myokardu

Je to stav kedy v priebehu systoly nie je vyvinutý potrebný vnútrokomorový tlak k dostatočnému prekonaniu tlaku v aorte alebo artéria

pulmonalis(afterloadu), a nedojde k dostatočnému skráteniu myocytov. Ak k tomuto stavu dôjde v ľavej komore nie je do aorty vypudený dostatočný objem krvi. Znižuje sa tepový objem a ejekčná frakcia. Príčinou tohto stavu je **zníženie kontraktility** ktoré sa vyskytuje pri infarkte myokardu, ischemickej chorobe srdca, dilatačnej kardiomyopatii, chronickom obehovom preťažení, (insuficiencii aortálnej alebo mitrálnej chlopne) ďalšou príčinou môže byť zápal, intoxikácia, fibróza, iontové zmeny. **Tlakové preťaženie** (zväčšenie afterloadu) ako stenóza aortálnej chlopne a arteriálna hypertenzia. Kompenzácia tohto stavu spočíva vo zvýšení preloadu v dôsledku zvýšeného enddiastolického objemu. Tým sa zvýši kontraktilita. Druhá kompenzácia je systémová, pokles systémového objemu vyvoláva arteriálnu hypotenziu a tým aktivuje sympatoadrenálny systém. Dochádza k pozitívne ionotropnému účinku a zvyšuje sa kontraktilita myokardu. Podstatou terapeuticej intervencie sú opatrenia ktoré zväčšujú systolický tepový objem ako je expanzia cirkulujúceho objemu a zvýšenie žilného návratu za účelom zvýšenia preloadu ale len do tej miery aby nedošlo k narušeniu funkcie pľúc nahromadením krvi. Ďalej sa snažíme o zníženie afterloadu vazodilatačne pôsobiacimi farmakami ale len do tej miery aby nebola porušená perfúzia tkanív následkom arteriálnej hypotenzie a snažíme sa o zvýšenie kontraktility liekmi s pozitívne ionotropným účinkom.

3.4.3.2 Primarna diastolicka dysfunkcia

Je to stav podmienený zhoršenými diastolickými vlastnosťami srdcovej komory. Toto zhoršenie je spôsobené zníženou poddajnosťou srdcových oddielov. Zmeny su spôsobené poruchou funkcie, štruktúry myokardu alebo aj v zmenách endokardu a perikardu, ako hypertrofia ľavej komory, hypertrofická kardiomyopatia, restričná kardiomyopatia, prechodná ischemia myokardu. Diastolická dysfunkcia znamená buď **zmenšenie diastolického objemu alebo zvýšenie tlaku**. Následkom môže byť zvýšený žilný návrat, hypervolémia môže spôsobiť kongesciu pľúc až vznik pľúcneho edému.

3.4.3.3 Pri dlhodobom tlakovom alebo objemovom preťažení dochádza ako bolo vyššie uvedené k zníženiu kontraktility, ktoré je spôsobené pravdepodobne poškodením kardiomyocytov zvýšenou intracelulárnou koncentráciou kalcia a nedostatkom ATP. Intracelulárna koncentrácia kalcia pri systoje je asi 10^{-2} mM.

V diastole sa znižuje asi na 10^{-4} mM. Pri poruche transportnej kapacity sarkoplazmatického retikula sa zvyšuje permeabilita pre kalcium a trvale sa zvyšuje systolická aj diastolická intracelulárna koncentrácia kalcia. Predpokladá sa, že kalcium sa ukladá v mitochondriách, ktoré poškodzuje, a tie produkujú menej ATP. Vysoké koncentrácie kalcia narušujú relaxačný dej, pretože aktínové a myozinové vlákna sú v diastole čiastočne aktivované zvyškami kalcia. Dochádza k trvalému skráteniu myofibríl čo má negatívny následok pre systolickú aj diastolickú funkciu myokardu.

3.4.4 Kompenzačné mechanizmy

- katecholamíny: aktivácia sympatiku vedie k zvýšeniu kontraktility, zvyšujú frekvenciu, udržujú krvný tlak a zabezpečujú redistribúciu obehu,
- R-A-A: zníženie srdcového výdaja vedie k aktivácii beta 1-receptorov v juxtaglomerulárnom aparáte. Pri zlyhaní srdca sa zvyšuje koncentrácia reninu, angiotenzínu II a aldosteronu. AG II zvyšuje afterload- pôsobí vazokonstrikčne. Aldosteron spôsobuje retenciu Na a H₂O.
- redistribúcia srdcového výdaja, najprv pri záťaži, neskôr aj v kľude
- hypertrofia a dilatácia
- využitie anaeróbneho metabolizmu.

3.5 DELENIE

Akútne ľavostranné zlyhanie srdca

Akútne pravostranné zlyhanie srdca

Chronické ľavostranné zlyhanie srdca

Chronické pravostranné zlyhanie srdca

V tejto kapitole sa venujem hlavne chronickému zlyhaniu srdca. Ale aj akútne zlyhanie, ak pacient prežije môže viesť k funkčným a morfológickým zmenám, ktoré vedú k chronickému zlyhaniu srdca. Takže sa stručne zmienim aspoň o príčinách akútneho zlyhania srdca.

3.5.1 Akútne ľavostranné zlyhanie srdca

3.5.1.2 Etiológia

- akútne IM
- hypertenzná kríza
- mitrálna stenóza
- mitrálna insuficiencia
- myokarditída
- kardiomyopatie

3.5.2 Akútne pravostranné zlyhanie srdca

3.5.2.1 Etiológia

- akútne pľúcna embólia

3.5.3 Chronické ľavostranné zlyhanie srdca

3.5.3.1 Etiológia

- zle liečená hypertenzia
- stavy po IM
- pri vyvoji aneurizmu LK
- aortálne a mitrálne srdcové vady
- kardiomyopatie

3.5.4 Chronické pravostranné zlyhanie srdca

3.5.4.1 Etiológia

- najčastejšou príčinou je pľúcna hypertenzia

3.6 KLINICKÝ OBRAZ

- spočiatku môže ochorenie prebiehať subklinicky
- únava v dôsledku zníženého prekrvenia kostrového svalstva
- zníženie výkonnosti
- kašeľ
- dušnosť je dominujúcim príznakom u ľavostranného zlyhania, príčinou je stáza krvi pred ľavým srdcom a jej hromadenie v pľúcach. (používa sa

tiež termín pľúcna venostáza). Je to hlavne **námahová dušnosť**. Jej klasifikácia a hodnotenie je uvedené v tabuľke NYHA.

- **Paroxysmálna nočná dušnosť** (*asthma cardiale*) vzniká niekoľko hodín po ľahnutí, pacient sa musí posadiť (**ortopnoe**), čo mu prináša úľavu. Táto dušnosť je spôsobená redistribúciou krvi, vleže sa zvýši intratorakálny krvný objem. Pacient si často dáva viac vankúšov a spí v podstate v polosedie.
- **Pľúcny edém** je najťažším prejavom zhoršeného ľavostranného zlyhania srdca. Pacient je extrémne dušný v kľude, tachypnoický, má ortopnoe, je úzkostný, nekludný, bledý v dôsledku periférnej vazokonstrikcie pri aktivácii sympatoadrenálneho systému, s chladnými akrami, niekedy je cyanóza pier, pacient je zpotený, vykašľáva zpenené sputum, ktoré môže byť ružové (sputum croceum – šafránové sputum)
- tachykardia ako prejav aktivácie sympatiku
- pulsus alternans
- zvedavy úder hrotu
- srdcový cval
- chropky na pľúcach pri stáze krvi v malom obeh
- anorexia
- malabsorbcia
- pokles diurézy
- retencia tekutín
- zvýšená náplň krčných žíl, hepatojugulárny reflux, hepatomegália a periférne opuchy, sú príznakom zlyhávania pravej komory a sú dôsledkom stázy krvi pred pravou komorou so vzostupom venózneho tlaku a transsudáciou tekutiny do interstícia.
- periférne opuchy sú plastické, bilaterálne a začínajú okolo členkov. Extrémnou formou opuchov je **anasarka**, ktorá býva pravidelne spojená s ascitom, hydrotoraxom a event. i hydroperikardom.

NYHA	Definícia	činnosť	VO2 max (orientačne)
Trieda I	Bez obmedzenia činnosti. Každodenná námaha nepôsobí pocit vyčerpania, palpítacie alebo angínu pectoris.	Pacienti zvládnu prácu, ako je hrabanie snehu, rekreačnú hru, lyžovanie, beh 8 km/hod. .	>20 ml/kg/min
Trieda II	Menšie obmedzenie telesnej aktivity. Každodenná námaha vyčerpáva, spôsobuje dušnosť, palpítacie alebo angínu pectoris.	Pacienti zvládnu prácu v záhrade, sexuálny život je bez obmedzenia, chôdza 6 km/hod.	16–20 ml/kg/min
Trieda III	Značne obmedzená telesná aktivita. Už malá námaha vedie k vyčerpaniu, dušnosti, palpítaciám alebo anginóznym bolestiam. V kľude nemá obtiaže.	Pacienti zvládnu základné domáce práce, oblečú sa bez obtiaží, chôdzi 4 km/hod.	10–16 ml/kg/min
Trieda IV	Obtiaže pri akejkoľvek telesnej aktivite. Dušnosť, palpítacie alebo angína pectoris je aj v kľude.	Pacienti majú kľudové obtiaže a sú neschopní samostatného života.	<10 ml/kg/min

Tab. 1: Funkčná klasifikácie srdcového zlyhania podľa New York Heart Association (NYHA).

Modifikácia z roku 1994

	Pľúcny	Kardiálny	Systémový
Príznak	chropky	tachykardia	Vzostup hmotnosti
	pleurálny výpotok	III. alebo IV. ozva	perif. Opuchy
	Tachypnoe	dilatácia srdca	zvýšená náplň krčných žíl
		Hypertrofia LK	Hepatomegália
		alternujúci pulz	hepatojugulárny reflux
			Cyanóza
			Ascites
Symptom	Dyspnoe	palpitacie	Slabosť
	Ortopnoe		Únava
	Kašeľ		Potenie
	Astma kardiálne		Nykturia
			Oliguria
			Insomnia
			Nauzea
			Zvracanie
		Obstipácia	

Tab. 2: Príznaky a symptomy chronického zlyhania srdca

3.7 DIAGNOSTIKA

- RTG srdca a pľúc: v počiatočnom štádiu vidíme rozšírenie pľúcnych žíl, neskôr dochádza k zväčšeniu tieňa ľavej a pravej vetvy pľúcnice pri vzniku pľúcnej hypertenzie. Chronické zlyhanie progreduje do štádia intersticiálneho a neskôr alveolárneho edému pľúc.
- EKG môže zobrazovať staré aj nové ischemické zmeny, jazvy po infarkte, hypertrofiu. Väčšinou sú ale zmeny nešpecifické.
- ECHO: základná metóda na posúdenie veľkosti ľavej komory, ejekčnej frakcie, a systolickej funkcie. Pozorujeme poruchy kinetiky steny ľavej komory, vrodené a získané srdcové vady, kardiomyopatiu. Je najcitlivejšou metódou na dôkaz hypertrofie ľavej komory, umožňuje posúdiť veľkosť a funkciu pravostranných srdečných oddielov, odhalit

perikardiálny výpotok, aneuryzma ľavej komory atd. Je schopné odhaliť chlopňové vady ako aortálna stenóza alebo mitrálna insuficiencia.

pokles EF. EF je najdôležitejším ukazovateľom funkcie srdca. EF udáva percento z diastolickej náplne ľavej komory vypudeného do obehu v priebehu systoly. Normálne hodnoty sú 55-80%.

- Laboratórne vyšetrenie: krvný obraz a biochémia, TSH, T3, T4
- Izotopové vyšetrenie: Perfúzna scintigrafia myokardu pomocou thalia – 201 alebo látok značených technéciom 99m (99m Tc-sestamibi) dovoľuje posúdiť relatívne prekrvenie jednotlivých oblastí myokardu v kľude a pri záťaži.
- Spirometrické vyšetrenie je dôležité v diferenciálnej diagnostike k odlíšaniu iných príčin dušnosti.
- Selektívna koronarografia: Je indikovaná, ak je podozrenie, že dysfunkcie ľavej komory môže byť spôsobená ischemiou myokardu.
- Pravostranná katetrizácia: Vyšetrenie zpočívajú v zmeraní tlakov v pravej predsieni a malom obehu (tlak v pľúcnici a v zaklínení) a srdcového výdaja termodilučnou metódou alebo výpočtom podľa Fickovho princípu. Pri srdečnom slyhaní je typickým nálezom zvýšenie tlakov v pravej predsieni a v pľúcnici a znížená hodnota srdečného výdaja vyjadrovaného ako srdeční index.

3.8 TERAPIA

Farmakologické intervencie pri zlyhaní srdca sú zamerané na:

- potlačenie škodlivej neurohumorálnej aktivácie: inhibítory ACE, beta-blokátory, blokátory aldosteronu, blokátory receptorov pre angiotenzin II (ARB),
- odstránenie periférnej vazokonstrikcie: inhibítory ACE, vazodilatancia,
- odstránenie retencie sodíka a vody: diuretika,
- zvýšenie kontrakility zlyhávajúceho myokardu: lieky s pozitívne inotropným účinkom.

Inhibítory ACE sú indikované u každého pacienta so symptomatickým CHSS, ktoré vzniklo na podklade systolickej dysfunkcie ľavej komory.

Zabraňujú premene angiotenzínu I na angiotenzín II. Výsledkom je zníženie systémovej cievnej rezistencie. Patrí sem Kaptopril, Enalapril, Ramopril. Medzi nežiadúce účinky patrí hypotenzia a vzostup kreatinínu. Nebezpečná je kombinácia s kalium šetriacimi diuretikami (okrem malých dávok spironolactonu)

Blokátory receptorov pre angiotenzín II (ARB)

Losartan, Vassartan

BB

Priaznivý účinok beta-blokátorov je vysvetľovaný predovšetkým snížením napätia sympatoadrenálneho systému, snížením srdečnej frekvencie, predĺžením diastolickej periódy a antiarytmickým účinkom.

Bisoprolol

Diuretiká predstavujú symptomatický základ liečby pacientov so s mestnaním v pľúcnom alebo systémovom obehú, ale v kombinácii s inhibítorom ACE a betablokátorom. Diuretika nepodávame u asymptomatických pacientov. Pri miernom stupni zlyhania sú liekom volby tiazidové diuretika, pri ťažšom stupni diuretika kľúčkové (u nás najčastejšie furosemid)

Veľký význam má podávanie spironolaktónu. Je to antagonist aldosterónu. Je kompetitívny inhibítor väzby aldosterónu na jeho špecifický receptor v renálnom tubule.

Glykosidy

V súčasnosti sa používa **digoxin**. Až donedávna bol priaznivý účinok digoxínu vysvetľovaný jeho pozitívne inotropným pôsobením vedúcim k zlepšeniu mechanickej výkonnosti zlyhávalúceho myokardu. Len nedávno bol dokázaný silný vpliv digoxínu na potlačenie sympatoadrenálnej aktívácie spojenej s chronickým zlyhaním srdca. Jednoznačnou indikáciou digoxínu je symptomatické chronické zlyhanie pri systolickej dysfunkcii ľavej komory s tachyfibriláciou predsiení.

Iné vazodilatačné látky

Z iných vazodilatačných látok sa môžu podávať nitráty a hydralazín.

Antiarytmika

U pacientov s chronickým zlyhaním srdca sa používajú len antiarytmika III. triedy (amiodaron, sotalol) a betablokátory.

Antiagregační a antikoagulační léčba

dnes doporučujeme ASA všetkým pacientom, kde príčinou zlyhania je ischemická choroba srdca.

Heparin je liekom voľby pri akútnej dekompenzácii, pľúcnej embólii, čerstvom intrakardiálnom trombe, venoznej trombóze, predoperačnej a pooperačnej príprave. Užíva sa u pacientov transplantačnom programe

Režimové a dietne opatrenia
<ul style="list-style-type: none">• sníženie telesnej hmotnosti• obmedzenie príjmu kuchynskej soli na < 4-5 g NaCl/den• abstinencia alkoholu• abstinencia fajčenia• primerané telesné cvičenie
Farmakologická liečba
<ul style="list-style-type: none">• inhibítory angiotenzin-konvertujúceho enzýmu (ACEI)• blokátory receptorov pre angiotenzin II (ARB)• beta-blokátory• diuretika• digoxin• vazodilatancia• antikoagulancia, antiagregancia• amiodaron
Chirurgická a podporná prístrojová liečba:
<ul style="list-style-type: none">• chirurgická (CABG) alebo katetrizačná (PTCA) revaskularizácia myokardu• kardiostimulácia, implantabilné kardiovertery/defibrilátory• mechanické podporné systémy• očišťovacie metódy: ultrafiltrácia, hemodialýza• transplantácia srdca

Tab.3 Terapie při chronickom zlyhání srdca

	STUPEŇ ZÁVAŽNOSTI	LIEK VOLBY
1.	Asymptomatická dysfunkcia ľavej komory, neischemická etiologia (NYHA I, EF 20–40%)	ACE-I
2.	Asymptomatická dysfunkcia ľavej komory, ischemická etiologia (NYHA I, EF 20–40%)	ACE-I + BB+ ASA
3.	Symptomatická diastolická dysfunkcia neischemickej etiologie (NYHA II-III, EF > 40%)	ACE-I + diuretika (BB?, Verapamil?)
4.	Symptomatická diastolická dysfunkcie ischemickej etiologie (NYHA II–III, EF > 40%)	ACE-I + BB + ASA + diuretika
5.	NYHA II–III, EF 20–40%	ACE-I + BB + diuretika (Digitalis pri fibrilácii predsieni a /alebo III. Ozve)
6.	NYHA II–III, EF < 20%	ACE-I + BB + diuretika + digitalis + spironolacton (antikoagulacia?)
7.	NYHA IV	ACE-I + BB + diuretika + digitalis + spi-ronolacton + nitráty? + antikoagulacia? + dopamin? + ďalšie i.v.?
8.	NYHA IV, EF < 20%, VO ₂ max < 14 ml/min/kg, vĕk < 60 let	Pravdepodobný kandidát transplántacie srdca
ACE-I = inhibitory angiotenzin konvertujúciho enzemu, BB = betablokátory, ASA = kyselina acetylicylová		

Tab. 4: Zásady liečby při chronickom zlyhaní srdcaí

VÝSKUMNÁ ČASŤ

L. Dobrovodská , F. Málek, M. Havrda, Z. Frühaufová
3. LF UK Praha, I. Interní klinika FNKV Praha 10

Potreba multidisciplinárneho prístupu v starostlivosti o pacientov so zlyhaním srdca a renálnou insuficienciou viedla na pracovíku I.internej kliniky VFNK k založeniu špecializovanej ambulancie pre kardiorenálny syndrom. Do sledovania v tejto ambulancii boli zaradení pacienti splňujúci Framinghamské kritéria chronického srdcového zlyhania s GFR hodnotenou podľa Cockrofta-Gaulta < 60 ml/min. Pacienti sú sledovaní v jedno až trojmesačných intervaloch, kontrola zahŕňa laboratórne vyšetrenie, klinické vyšetrenie kardiológom a nefrológom. Činnosť ambulancie koordinuje sestra špecialistka v oboru nefrologie. V trojmesačných intervaloch sú pacienti tiež vyšetrení echokardiograficky. V roku 2005 bolo do ambulancie zaradených 23 pacientov, 16 mužov a 7 žien s priemerným vekom 72 rokov, funkčnou triedou NYHA II-IV, s prevažne systolickou dysfunkciou ľavej komory s priemernou EF LK 36%, priemernou koncentráciou kreatinínu 215 $\mu\text{mol/l}$ a GFR 0,53 ml/sec.

1 Cieľ práce

1. zhodnotiť vplyv špecializovanej starostlivosti v ambulancii pre kardiorenálny syndróm na vývoj prognostických parametrov u pacientov s kardiorenálnym syndrómom.
2. zhodnotiť liečbu pacientov.

2 Súbor pacientov a metodika

2.1 Súbor pacientov

Pacienti spĺňajú kritéria chronického srdcového zlyhania s renálnou insuficienciou s GFR < 60 ml/min (1,0 ml/sec).

Pacienti spĺňajú klinické kritéria diagnózy.

2.2 Metodika

Retrospektívna analýza klinických a laboratorných ukazateľov medzi 2 návštevami (prvou a poslednou) v špecializovanej ambulancii.

Štatistická analýza: Študentov t-test, $p < 0,05$

Súbor n = 23, 16 mužov a 7 žien

Parameter	Priemer	SD ±	Min.	Max.
Vek	72	9,8	40	90
NYHA	3	0,5	2	4
EF LK%	35,9	15	15	60
LK	58,0	7,7	41	75
LS	47,9	5,8	36	59
PK	33,2	4,3	25	41
PAP	52,1	11,0	30	75

Klinické a laboratorne parametre n = 23

Parameter	Priemer	SD ±	Min.	Max.
sTK	128,9	11,8	88	140
TF	67,2	13,1	49	96
hmotnost	82,7	17,4	56	128
kreat	215,17	82,9	100	399
GFR	0,53	0,2	0,2	0,92
Hb	108,5	41,5	100	148
Alb	39,1	19,4	29	47

Farmakoterapia pacientov v ambulancii pre kardiorenálny syndróm

Liek	Počet n	%
BB	22	96
ACEi	16	70
ARB	5	22
ACEi + ARB	3	13
ACEi/ARB	18	78
spironolakton	18	78
DIG	3	13
EPO	5	22

Vývoj sledovaných parametrov,

n = 19, doba sledovania 222±55 dní, t test

Parametr	Průměr 1 (SD)	Průměr 2 (SD)	Hladina p
NYHA	3,05 (0,52)	2,68 (0,47)	0,015
EF LK (%)	34,7 (15,2)	42,6 (14,2)	0,000051
LS mm	48,7 (5,8)	46,8 (5,5)	0,021
PK mm	34,1 (3,8)	30,9 (3,8)	0,000176
PAPmmHg	54,6 (8,7)	43,1 (8,7)	< 0,00001

Vývoj sledovaných parametrov,

n = 19, doba sledovania 222±55 dní, t test

Parametr	Průměr 1 (SD)	Průměr 2 (SD)	Hladina p
sTK mmHg	127,9 (24,8)	128,9 (23,9)	0,79
Hmotnosť	82,3 (17,8)	83,5 (19,2)	0,15
Kreat $\mu\text{mol/l}$	218,1 (78,8)	222,6 (82,9)	0,68
GFR ml/s	0,53 (0,20)	0,48 (0,16)	0,075
Hb g/l	110,5 (38,8)	120,5 (30,8)	0,39
Alb g/l	39,8 (4,3)	39,8 (3,9)	0,95

3 Etiológia srdcového slyhania a nefropatie

Chronická srdcová insuficiencia:

- Ischemická choroba srdca 3
- Dilatačná kardiomyopatia 15
- Vada 5

Chronická renálna insuficiencia:

- Nefroskleróza 12 pacientov
- Glomerulonefritída 1
- Tubulárne intersticiálna nefritída 4
- nejasná 2
- iné 4.

4 Osud pacientov s kardiorenálnym syndrómom, kontroly 1-3 mesiac

Hospitalizácia do 1 roku: 4

Z toho:

- 2 kardiálna dekompenzácia
- 1 symptomatická hypotenzia

- 1 iné

Úmrtia do 1 roku: 2

Z toho:

- 1 kardiogénny šok
- 1 ruptúra aneuryzmatu brušnej aorty

5 Vyhodnotenie a interpretácia výsledkov

Hospitalizovaní do 1 roku boli 4 pacienti, hlavne z dôvodov kardiálnej dekompenzácie, 2 pacienti zomreli. Urobili sme analýzu farmakoterapie. Pacienti boli liečení: betablokátormi (96%), inhibítormi ACE (70%), sartanmi (22%), ACEi alebo sartanmi (78%), spironolaktonom (78%), erythropoetinom (22%).

Všetci pacienti dostávali kľúčkové diuretiká. Liečba spironolaktonom bola bezpečná pri použití nízkej dávky, u ktorej bol ešte dokázaný kardioprotektívny účinok 12.5 mg denne, a pri dodržaní dietnych návykov a pravidelných kontrolách kalémie. Hyperkalémia je hlavným obávaným nežiadúcim účinkom blokády aldosteronu u pacientov s renálnou insuficienciou (Svensson, Málek). V skupine pacientov, ktorí prežívali aspoň jeden rok od prvej návštevy v ambulanci a mali v priebehu roka aspoň tri laboratórne a echokardiografické kontroly, sme hodnotili vývoj niektorých parametrov. U 19 pacientov s priemernou dobou sledovania 222 ± 55 dní došlo k zlepšeniu funkčnej triedy NYHA ($p=0,015$), zvýšeniu priemernej ejekčnej frakcie LK ($p<0,0001$) a poklesu tlaku v pľúcnici hodnotenom neinvazívne ($p<0,00001$). Prítomnosť pľúcnej hypertenzie je významným negatívnym prognostickým ukazovateľom u pacientov so srdcovým zlyhaním. Výpočet systolického tlaku v pľúcnici stanovujeme z hodnoty systolického transtrikuspidálneho gradientu s pripočítaním hodnoty 10mmHg.

Zmena koncentrácie kreatinínu ($p = 0,68$) a zmena GRF neboli významné (z 0,53 na 0,48 ml/sec., $p = 0,075$). Naše predbežné výsledky ukazujú, že multidisciplinárny prístup v starostlivosti o pacientov s kardiorenálnym syndrómom je spojený s klinickým a hemodynamickým zlepšením. Nepochádza k zhoršeniu renálnych funkcií v krátkom časovom horizonte aj pri použití modernej agresívnej farmakoterapie zlyhania srdca.

ZÁVER

V tejto práci som sa snažila objasniť problematiku kardiorenálneho syndrómu a využiť poznatky zo sťaží na kardiorenálnej ambulancii a získaných počas práce na študentskej vedeckej aktivite. Zaujal ma hlavne multidisciplinárny prístup ktorý v dnešnej medicíne chýba. Získala som nové poznatky z kardiológie a nefrológie ktoré sa mi určite podarí využiť pri ďalšom štúdiu a hlavne som si potvrdila pravdivosť toho že v medicíne všetko so všetkým súvisí. Dúfam že táto práca nájde využitie.

SÚHRN

Vývoj rizikových ukazateľov u pacientov s kardiorenálnym syndrómom

L. Dobrovodská, F. Málek, M. Havrda, Z. Frühaufová

3. LF UK Praha, I. Interná klinika FNKV Praha 10

Úvod: Renálna insuficiencia je nejsilnejším rizikovým faktorom mortality pacientov so zlyhaním srdca. Kombinovaná srdcová a renálna insuficiencia je označovaná ako kardiorenálny syndróm. Starostlivosť o pacientov s kardiorenálnym syndrómom vyžaduje spoluprácu kardiológa a nefrológa.

Cieľ práce: zhodnotiť vplyv špecializovanej starostlivosti v ambulanciách pre kardiorenálny syndróm na vývoj prognostických parametrov u pacientov s kardiorenálnym syndrómom. Zhodnotiť liečbu pacientov.

Súbor pacientov a metodika: ambulantní pacienti splňujúci kritériá diagnózy srdcového zlyhania s renálnou insuficienciou s glomerulárnou filtráciou (GFR) < 1 ml/sec. Retrospektívna analýza klinických a laboratorných ukazateľov z prvej a poslednej návštevy v špecializovanej ambulancii.

Štatistická analýza: Studentův t-test.

Výsledky: sledovaní 23 pacienti, 16 mužov a 7 žien, priemerný vek 72 rokov, NYHA II-IV, EF LK 36%, priemerná koncentrácia kreatinínu 215 $\mu\text{mol/l}$ a odhad GFR podľa MDRD 0,53 ml/sec. Hospitalizovaní do 1 roku boli 4 pacienti a 2 pacienti zomreli. Pacienti boli liečení: betablokátory (96%), inhibitory ACE (70%), sartany (22%), ACEi alebo sartany (78%), spironolakton (78%), erythropoetin (22%). U 19 pacientov s priemernou dobou sledovania 222 ± 55 dní došlo ke zlepšeniu triedy NYHA ($p=0,015$), zvýšeniu ejekčnej frakcie LK ($p<0,0001$) a poklesu tlaku v pľúcnici hodnotenom neinvazívne ($p<0,00001$). Zmena GRF nebola významná (z 0,53 na 0,48 ml/sec., $p = 0,075$).

Záver: špecializovaná starostlivosť o pacientov s kardiorenálnym syndrómom je spojená s priaznivým vývojom klinických a laboratorných prognostických ukazateľov.

SUMMARY

Renal insufficiency is the most important risk factor of mortality in patient with cardiac insufficiency. Cardiac and renal insufficiency together names cardiorenal syndrom. Medical care about this patients need knowledges of cardiologist and nefrologist. On our clinic is spetial ambulance for patient with cardiorenal syndrom. This work has a two parts.

On the first part I wrote about this syndrom and cardiac and renal insufficiency. Definicion, clinical symptoms, diagnosis, therapy.

On the seconds, research part is above development of risk patrameters in pations with cardiorenal syndrom.

Zoznam použitej literatúry

Agarwal R

Effects of statins on renal function.

Am J Cardiol 2006 Mar 1;97(5):748-55.

Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Elisaf M

The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study.

J Clin Pathol 2004 Jul;57(7):728-34

Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, Berger PB

The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions.

J Am Coll Cardiol 2002 Apr 3;39(7):1113-9.

Cockcroft DW, Gault MH.

Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.

Nephron 1976;16:31-41.

Cohen N, Gorelik O, Almozni-Sarafian D, Alon I, Tourovski Y, Weissgarten J, Chachashvily S, Shteinshnaider M, Modai D

Renal dysfunction in congestive heart failure, pathophysiological and prognostic significance.

Clin Nephrol 2004 Mar;61(3):177-84

Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ.

Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease.

J Am Soc Nephrol 1998;9, (Suppl.12):S16-S23.

Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA, Kuller LH, Newman AB

Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals.

J Am Coll Cardiol 2003 Apr 16;41(8):1364-72

Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, Morrow DA, Hobbach HP, Wiviott SD, Giugliano RP, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E, TIMI Study Group

Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality.

J Am Coll Cardiol 2003 Nov 5;42(9):1535-43.

Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering therapy with simvastatin in presence and absence of diabetes mellitus in the MRC/BHF HPS.

Lancet 2003;361:2005-16.

Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD

Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study.

Kidney Int 2002 Oct;62(4):1402-7

Hulín a spol.

Patofyziológia

Jungers P, Qualim Z, Nguyen-Khoa T, et al.

Cardioprotection: an essential component for predialysis chronic renal failure treatment.

Nephrologie 2003;24(2):79-88

Klener P et al,

Vnutorné lekárstvo Galén 2005

Málek F, Špaček R.

Blokáda receptoru aldosteronu v terapii chronického srdečního selhání.

Cor Vasa 2002;44(1):32-36

Nečas E a spol.

Patologicka fyziologie orgánových systému praha 2003

Rýzlová M, Málek F, Gregor P

Hypothyroidism and heart failure

Vnitřní Lék 2004;50(8):615-8.

Špinar J, Vítovec J, Blaha M, Štejfá M, Toman J, Špinarová L, Plička Z.

Radiologic changes in chronic heart failure.

Cor Vasa 1992,34(1):88-99

Sarnak MJ

Cardiovascular complications in chronic kidney disease.

Am J Kidney Dis 2003 Jun;41(5 Suppl):11-7.

Silbernagl S, Lang F

Atlas patofyziologie človeka 2004

Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR, Atar D

How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure?

J Card Fail 2004 Aug;10(4):297-303.

Shlipak MG, Massie BM.

The clinical challenge of cardiorenal syndrom

Circulation 2004,110:1514-1517.

Tonelli M, Bohm C, Pandeya S, et al.

Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency.

Am J Kidney Dis 2001,37(3):484-9.

PRÍLOHY

Kazuistika č. 1

Pacientka R.R., narozena 1965, byla hospitalizována na jednotce intenzivní péče od 18.4. 2005 do 27.5.2005 pro oboustrannou kardiální insuficienci a renální insuficienci. Obtíže nemocné, zejména dušnost a progredující otoky dolních končetin, se u pacientky vyvíjely během několika týdnů. K hospitalizaci byla odeslána z urologického pracoviště, kde byla vyšetřena pro renální insuficienci a hydronefrózu. V předchorobí byly údaje o vrozené vývojové vadě páteře po operaci ve 3 letech života s lehkou reziduální paraparézou dolních končetin

a močovou inkontinencí, dále vrozená vada obou kyčelních kloubů, opakované operace Achillovy šlachy obou dolních končetin, diabetes mellitus 2. typu s obezitou kompenzovaný dietou od roku 1993, cholecystektomie pro litiázu a stav po osteomyelitidě 4. a 5. prstu pravé dolní končetiny. V rodinné anamnéze byl údaj o úmrtí matky v 31 letech věku na Grawitzův tumor a úmrtí otce v 72 letech na infarkt myokardu. Pacientka je bezdětná, v invalidním důchodu. Mobilní za pomoci francouzských holí, na delší vzdálenost používá invalidní vozík. Pečuje o nevidomého manžela. Do přijetí do nemocnice pacientka neužívala žádné léky.

Při přijetí k hospitalizaci měla pacientka fyzikální známky oboustranné kardiální insuficience, zvýšenou náplň krčních žil, cvalový rytmus, nepřizvučné chrůpky plic při obou bazích s oslabeným dýcháním vpravo, otoky dolních končetin nad kolena, krevní tlak 195/110, tepovou frekvenci 110/min, EKG ukázalo sinusovou tachykardií s obrazem bloku levého Tawarova raménka a P mitrale. Předozadní RTG snímek hrudníku ukázal

kardiomegalii, plicní kongesci 2. až 3. stupně a pleurální výpotek vpravo (42). Echokardiografie zjistila dilataci všech srdečních oddílů, zejména levé síně a levé komory s ejekční frakcí levé komory 10% odhadem při velmi těžké a difuzní hypokinéze levé komory. Byly přítomny nepřímé známky významné klidové plicní hypertenze. Laboratorní vyšetření ukázalo při přijetí do nemocnice tyto výsledky: koncentraci hemoglobinu 10,7 g/dl, koncentraci kreatininu 251 $\mu\text{mol/l}$, metabolickou acidózu s excesem bazí BE – 8,0, glykémii 5,75 mmol/l,

koncentraci albuminu 26,0 g/l, clearance kreatininu byla 0,32 ml/s a proteinurie 6,51 g/24 hodin. Mikrobiologické vyšetření moči prokázalo přítomnost močové infekce *Enterococcus faecalis* 10⁷/ml. Sonografie ledvin ukázala svrásťelou levou ledvinu a zvětšení pravé ledviny s edémem kory, dilatací dutého systému a městnání III. stadia. Vzhledem k echokardiografickému nálezu byla u pacientky zvážena indikace k srdeční katetrizaci. Z důvodu postižení pohybového aparátu nebylo možno provést srdeční katetrizaci cestou arteria femoralis. Byla proto provedena pravostranná srdeční katetrizace s endomyokardiální biopsií. Hemodynamické vyšetření prokázalo vysoké plicní tlaky levé i pravé komory, těžkou smíšenou plicní hypertenzi a snížený srdeční výdej. Histologické vyšetření s barvením na amyloid bylo negativní, v nálezu dominovala myofibróza bez zánětlivé celulizace.

Při diuretické a vazodilatační terapii došlo u pacientky k výraznému zlepšení klinického stavu, pacientka zahájila rehabilitaci chůzí po oddělení, došlo k regresi otoků a poklesu hmotnosti. Pacientka dobře tolerovala léčbu betablokátozem. Urologické konzilium hodnotilo nález u nemocné jako neurogenní močový měchýř a bylo doporučeno v první době ponechat permanentní močový katétr a stav dále řešit operací po zlepšení interního nálezu.

Pacientka byla propuštěna do domácí péče s medikací: carvedilol 25 mg 2x denně, isosorbidmononitrát 40 mg 2x denně, vitar soda 3x denně, suplementace železa a kalcia.

Léčba byla ambulantně doplněna o furosemid 125 mg pro opětovný rozvoj otoků dolních končetin.

Ambulantní kontrola v kardio-nefrologické ambulanci proběhla 23.6.2005. Pacientka neudávala dušnost při aktivitách běžné denní činnosti, při chůzi ale limitována postižením pohybového ústrojí. Fyzikálně plíce bez známek kongesce, menší perimaleolární otoky, krevní tlak 120/70, tepová frekvence 75/min. Kontrolní RTG hrudníku ukázalo kardiomegalii s kardiothorakálním indexem 0,63, bez známek plicní kongesce (Obrázek č. 1), echokardiografické vyšetření prokázalo mírné zlepšení funkce levé komory s ejekční frakcí odhadem 20-25%. Terapie byla doplněna o perindopril v dávce 2 mg denně a spironolakton 12,5 mg denně. Poslední kontrola pacientky proběhla 15.6.2006, pacientka klinicky

stabilní, bez dušnosti při aktivitách běžné denní činnosti, bez otoků, ejekční frakce levé komory dle echokardiografie vyla 35% a kontrolní laboratorní vyšetření ukázalo glomerulární filtraci (GFR) 0,41 ml/s, proteinurii 0,86 g/24 hodin.

U všech pacientů v ambulanci provádíme skríninkové vyšetření thyreotropinu. Při první návštěvě byla koncentrace TSH normální, při poslední zvýšená na 16.600 mIU/l (norma < 5) se sníženou koncentrací fT4, proto byla zahájena substituční terapie thyroxinem po konzultaci endokrinologa v dávce 50ug denně(43).

Ve spolupráci s urology je pacientka připravována k chirurgickému řešení urologické problematiky.

Kazuistika č. 2

Pacient J.B., narozený 1934, byl hospitalizován na nefrologickém oddělení od 21.2.

do 12.3.2005 pro dysurii, polakisurii, rozvoj otoků dolních končetin. V anamnéze byl údaj

o operaci pro kolorektální karcinom s kolostomií v roce 2003, stav po operaci karotidy, hypertenzní nemoc. Pacient je silný kuřák, kouří 20 cigaret denně. Pro bolesti páteře denně užívá nesteroidní antirevmatika v dávce 200 až 400 mg indobufenu. Pacient byl dušný při aktivitách běžné denní činnosti, funkční klasifikace NYHA III (New York Heart Association). Při přijetí byly u pacienta přítomny známky oboustranné kardiální insuficience, krevní tlak 130/75, tepová frekvence 109/minutu, RTG hrudníku prokázal kardiomegalii s kongescí 3. stadia (Obrázek č. 2). Echokardiografie ukázala těžkou systolickou dysfunkci dilatované levé komory s ejekční frakcí odhadem 15-20%, s dilatací všech srdečních oddílů a klidovou plicní hypertenzí s odhadem systolického tlaku v plicnici nad 65-70 mmHg. Mitrální regurgitace byla hodnocena jako funkční středně významná. Laboratorní vyšetření prokázalo koncentraci hemoglobinu 10,2 g/dl, kreatininu 138 $\mu\text{mol/l}$, albuminu 35 g/l, vyšetření krevních plynů pH 7,26 a nadbytek bazí base excess – 6,10. Glomerulární filtrace podle Cockrofta-Gaulta byla 0,64 ml/sec. Ultrasonografie ledvin prokázala zmenšení obou ledvin bez známek městnání.

Při diuretické terapii došlo u pacienta během hospitalizace ke zmenšení otoků a při dimisi byl pacient léčen kombinací carvedilolu v dávce 6.25 mg dvakrát denně, furosemidu 40 mg denně a ramiprilu 1.25 mg denně.

Při první kontrole v kardionefrologické ambulanci dne 7.4.2005 udával pacient klinické zlepšení s dušností při chůzi do 2. patra, otoky vymizely. Krevní tlak byl 129/72 a tepová frekvence 72/minutu. Kontrolní echokardiografie konstatovala zlepšení funkce levé komory s ejekční frakcí 20-25% odhadem, pokles stupně mitrální regurgitace s přetrvávající těžkou klidovou plicní hypertenzí. Farmakoterapie byla rozšířena o allopurinol 100mg denně, isosorbidmononitrát v dávce 2x 40 mg denně a vzhledem k těžké dysfunkci levé komory byla zahájena antikoagulační terapie warfarinem s dosažením cílového INR 2.0.

Při poslední kontrole v ambulanci dne 6.4.2006 udával pacient stabilizovaný stav, bez dušnosti při aktivitách běžné denní činnosti, bez otoků. Kontrolní laboratorní vyšetření ukázalo koncentraci hemoglobinu 11,7 g/dl, albuminu 39,0 g/l, kreatininu 182 μ mol/l, BE – 3,40 a GFR 0,56 ml/sec, koncentrace LDL cholesterolu byla 2,59 mmol/l, HDL cholesterolu 1,16 mmol/l, celkového cholesterolu 4,14 mmol/l, poměr celkového k HDL cholesterolu byl 3,56. Farmakoterapie byla doplněna o spironolakton v dávce 12,5 mg denně a atorvastatin 10 mg denně. Poslední echokardiografické vyšetření prokázalo další zlepšení funkce levé komory s ejekční frakcí 30-35% odhadem, další pokles stupně mitrální insuficience a pokles systolického tlaku v plicnici pod 40 mmHg. Pacient odmítl podstoupit invazivní hemodynamické vyšetření a koronarografii i renální biopsii. Onemocnění srdce hodnotíme jako suspektní ischemickou kardiomyopatii a postižení ledvin jako kombinaci ischemického poškození ledvin a analgetickou nefropatii vzhledem k anamnestickému údaji o abusu nesteroidních antirevmatik.